



# Información

<i>Tengo tantas preguntas...</i>	<i>Pag. 3</i>
<i>Síndrome de Rett Atípico</i>	<i>Pag. 15</i>
<i>Sistema Nervioso</i>	<i>Pag. 21</i>
<i>Genética</i>	<i>Pag. 27</i>
<i>El Equipo Padres-Médicos</i>	<i>Pag. 41</i>

© Asociación Española de Síndrome de Rett  
(De esta edición)

D. Legal: V-4055-2010

Imprime: **sergraf** INTEGRAL · [www.sergrafintegral.es](http://www.sergrafintegral.es)

## Tengo tantas preguntas...

### ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE RETT?

EL SÍNDROME DE RETT (SR) es un trastorno sin precedentes del neurodesarrollo que empieza en la etapa de lactante, y que se da casi exclusivamente en niñas. Se encuentra en todos los grupos raciales y étnicos repartidos por el mundo, independientemente del nivel socioeconómico.



*“Lo importante es nunca parar de preguntar”*

ALBERT EINSTEIN

### ELLA PARECÍA DESARROLLARSE TAN NORMALMENTE. ¿QUÉ PASÓ?

NO SE HA HALLADO CON CERTEZA LA CAUSA, pero se cree que el SR es el resultado final de una cadena de acontecimientos iniciados con una mutación genética, o un cambio en el material genético de la niña, que ocurre en el momento de la concepción\*. El gen que está mutado con más frecuencia en el SR es el *MECP2*, que se encuentra situado al final del cromosoma X. Cuando se escribe con “E” mayúscula y en escritura cursiva, *MECP2* representa al propio gen. La proteína que codifica o produce el *MECP2* se llama igual, pero se escribe MeCP2 con “e” minúscula, sin cursiva.

### ¿QUÉ PASA CUANDO HAY UNA MUTACIÓN EN *MECP2*?

EL GEN *MECP2* EN UN “REGULADOR”, responsable de decirles a los genes que controla cuándo deben estar inactivos. Los científicos consideran que la falta de un funcionamiento adecuado del *MECP2* permite a otros genes expresarse o permanecer activos de forma inapropiada, alterando el fino patrón de regulación necesario para el correcto desarrollo del sistema nervioso central.

Distintas mutaciones en *MECP2* causan una sobreproducción, un déficit o una ausencia de un “factor específico” (una proteína o una enzima) necesario para el normal neurodesarrollo. Cuando tiene lugar una alteración en la cantidad o el tipo de “factor” necesario, se ven afectadas ciertas regiones del cerebro, responsables de las funciones cognitivas, sensoriales, emocionales, motrices y autonómicas. El desarrollo parece normal en la etapa de lactante, hasta el momento en el que la maduración normal del cerebro se ve alterada. Sin los factores específicos antes citados, o con un exceso de alguno de ellos, ciertas regiones cerebrales no maduran en la forma habitual, o bien se ven “intoxicadas” por una producción excesiva de proteínas y enzimas perjudiciales para el sistema nervioso. La niña parece desarrollarse de forma normal durante los primeros meses de vida porque las actividades en este período no requieren la participación de estos factores de una manera sustancial, a diferencia de lo que ocurre más tarde en el desarrollo. Se cree que el tipo de mutación y el número de células afectadas determinan el punto en el que el neurodesarrollo normal se interrumpirá.

### ¿HICE ALGO PARA CAUSAR LA MUTACIÓN?

NO SE SABE PORQUÉ OCURRE ESTA MUTACIÓN. Las mutaciones se producen de forma natural en cualquiera de nosotros, la mayor parte de las veces sin consecuencias importantes. En realidad, algunas mutaciones pueden resultar beneficiosas, como la que provoca la producción de una proteína que mejora la utilización del oxígeno; pero un cambio genético en el *MECP2*, desemboca en esa entidad que llamamos SR. Hasta el momento, los estudios realizados no han identificado ningún patrón de exposición a sustancias químicas o radiactivas, ni relación algu-

\* Ver últimas novedades en el capítulo 18. Genética.

## Tengo tantas preguntas...

na con los fenómenos demográficos (lugar de residencia, movimientos migratorios...). La hipótesis más plausible de la mutación de *MECP2* es que, mientras el gen se forma y realiza miles de rápidas replications (copias del mensaje genético), se interrumpe, causando un cambio en el patrón normal de DNA.

### ¿ES POSIBLE CAMBIAR ESTA MUTACIÓN?

ES IMPOSIBLE "QUITAR" LA MUTACIÓN. A pesar de que *MECP2* se expresa en cada célula del cuerpo, sólo un cromosoma X está activado en cada célula, así que unas células expresarán la copia mutada de *MECP2* y otras expresarán la copia "normal" del gen. Esto implica una situación muy complicada, y dificulta la terapia génica con células madre a corto plazo. Actualmente, las células madre constituyen una pequeña fuente de esperanza para "re- sembrar" el cerebro con *MeCP2* "normal", una esperanza para otros trastornos con afectación de una región pequeña del cerebro. Los investigadores tratan de encontrar otro gen que pudiera "sustituir" al *MECP2* anormal, pero es necesario conocer con mayor detalle la relación de *MECP2* con los otros genes y proteínas que regula.

### LA MUTACIÓN EN *MECP2*, ¿SE ENCUENTRA SÓLO EN EL SR?

SE SABE DESDE HACE POCO que mutaciones en los mismos genes están implicadas en un cierto número de enfermedades bien definidas, incluyendo el autismo, el retraso mental, los trastornos del aprendizaje, la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Este hallazgo incrementa las oportunidades de encontrar un tratamiento y una cura para el SR, porque los profesionales de otros campos de investigación están también muy interesados en el *MECP2*. Las becas de investigación podrán aumentar, porque las mutaciones en este gen podrían estar presentes en millones de personas afectadas con alguna de estas enfermedades.

### ¿A QUÉ EDAD COMIENZA EL SÍNDROME DE RETT?

LA EDAD DE COMIENZO DEL SR, así como la gravedad de los diferentes síntomas puede variar. La niña con SR normalmente nace sana y muestra un periodo inicial del desarrollo aparentemente normal o casi normal hasta los 6-18 meses de vida, momento en que se produce un lento retroceso o estancamiento de las habilidades. Luego aparece un periodo de regresión, en el que pierde las habilidades comunicativas y el uso intencionado de sus manos. Enseguida, se vuelven más evidentes los movimientos estereotipados de las manos, los trastornos de la marcha y el ritmo normal de crecimiento de la cabeza se hace más lento. También pueden surgir otros problemas como crisis epilépticas y patrones respiratorios alterados cuando está despierta. Puede darse un periodo de aislamiento o de introversión cuando se irrita y llora desesperadamente. Con el tiempo, los problemas motores pueden aumentar, mientras que otros síntomas pueden disminuir o mejorar.

*A los quince meses, Heather empezó a tener problemas gastrointestinales, como estreñimiento. En esa época ya andaba de forma autónoma, y continuó haciéndolo durante un año más. A partir de entonces, casi siempre ha andado con distintos tipos de ayuda, y volvió a dar hasta cincuenta pasos de forma autónoma de nuevo por un breve espacio de tiempo. Heather presentó una regresión entre los quince y los veintiséis meses. Antes de esto era capaz de decir palabras sueltas, comer con las manos, abrir paquetes, pasar páginas de un libro, meter y sacar objetos de cajas, y era una niña muy feliz.*

### SI ES UNA MUTACIÓN, ¿SIGNIFICA QUE PUEDO TENER OTRA HIJA CON EL SR?

AUNQUE CONTAMOS CON PRUEBAS muy convincentes de que existe una base genética, la posibilidad de tener más de una hija con SR es muy pequeña, inferior al 1%. Ello supone que el 99% de las veces, la mutación es al azar, simplemente ocurre sin causa conocida y no tiene porqué repetirse en una misma familia.

## Tengo tantas preguntas...

### ¿CÓMO AFECTARÁ LA MUTACIÓN A SUS CAPACIDADES?

LA PROTEÍNA *MECP2* SE ENCUENTRA EN TODAS LAS CÉLULAS DEL ORGANISMO, pero es más abundante en el cerebro. Por eso, en el SR aparecen problemas en las funciones cognitivas, sensoriales, emocionales, en el humor, los movimientos, la respiración, la función cardíaca, e incluso la masticación, la salivación y la digestión.

### ¿QUÉ CLASE DE DÉFICITS TENDRÁ?

LA APRAXIA (DISPRAXIA), LA INCAPACIDAD de programar el cuerpo para realizar movimientos motores, es la discapacidad más grave y severa del SR. Puede interferir en cualquier movimiento del cuerpo, incluida la mirada y el habla, dificultando los intentos de la niña con SR de hacer lo que ella quiere. Debido a esta apraxia y a su incapacidad para hablar, resulta muy difícil proceder a una valoración correcta de su inteligencia. Muchos métodos tradicionales de practicar pruebas requieren que use sus manos y/o su lenguaje, lo que es prácticamente imposible para las niñas con SR. Su movilidad puede estar retrasada y quizá tenga dificultades para gatear o andar.

### SI PIERDE HABILIDADES, ¿ES QUE EL SR ES DEGENERATIVO?

LOS INVESTIGADORES ESTÁN DE ACUERDO EN QUE EL SR es un trastorno del neurodesarrollo y no un trastorno degenerativo que vaya empeorando con el tiempo. Salvo que tenga otras enfermedades o complicaciones (respiratorias, cardíacas), cabe esperar que la paciente llegue a la edad adulta.

### ¿CON QUÉ FRECUENCIA OCURRE EL SR?

AUNQUE MUCHOS PROFESIONALES DE LA MEDICINA no están tal vez familiarizados con el SR, éste es una causa relativamente frecuente, de retraso en el neurodesarrollo en las niñas. La prevalencia en varios países oscila de 1/10.000 a 1/23.000 nacimientos de niñas vivas, siendo tres veces más común en las mujeres que la fenilcetonuria (PKU), un error innato del metabolismo que se detecta mediante una prueba en todos los recién nacidos.

### ¿CÓMO SE DIAGNÓSTICA EL SR?

A MENUDO, SE SUELE DIAGNOSTICAR ERRÓNEAMENTE EL SR como autismo, parálisis cerebral o retraso inespecífico del desarrollo. En el pasado, llegar al diagnóstico correcto suponía, no sólo una larga lista de análisis y procedimientos para descartar otros trastornos, sino que, además, se necesitaban meses o años para confirmar el diagnóstico, conforme aparecían nuevos síntomas en el tiempo.

En la actualidad disponemos de un análisis de sangre sencillo para confirmar el diagnóstico. De todas maneras, dado que distintas mutaciones en *MECP2* existen en otras enfermedades, la presencia de una mutación en el *MECP2* de forma aislada no es suficiente para afirmar el diagnóstico de SR. El diagnóstico requiere el cumplimiento de los criterios diagnósticos (diagnóstico clínico, basado en los signos y síntomas visibles), reforzado por la presencia de la mutación (diagnóstico molecular).

### ¿QUÉ SON LOS CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO PARA EL SR?

### ¿CÓMO PUEDO ESTAR SEGURA DE QUE MI HIJA LO TIENE?

LA MAYORÍA DE PADRES CONOCEN A SUS HIJAS MEJOR QUE NADIE. Con frecuencia saben, desde la primera descripción, que su hija se ajusta al SR. Los médicos utilizan las siguientes "Directrices sobre Criterios de Diagnóstico" como un instrumento útil para establecer su diagnóstico.

*Tengo tantas preguntas...***CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO**

Todos los criterios siguientes son necesarios para diagnosticar el SR:

1. Historia clínica de normalidad en el período prenatal y perinatal.
2. Periodo de desarrollo aparentemente normal hasta los 6 meses, o bien un retraso desde el nacimiento.
3. Perímetro cefálico normal al nacer.
4. Disminución del ritmo de crecimiento de la cabeza con la edad en la mayoría.
5. Pérdida del uso propositivo y de las habilidades manuales entre los 6 meses y los 2 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> años.
6. Movimientos repetitivos de las manos (estereotipias), incluyendo uno o más de los siguientes: lavado, retorcimiento, golpeteo, palmadas, movimientos mano-boca y de manipulación de los dedos, movimientos que pueden llegar a ser casi constantes mientras están despiertas.
7. Pérdida del interés por el entorno, alteración de la comunicación, pérdida de las palabras ya adquiridas, y dificultades cognitivas y para los aprendizajes.
8. Dificultad para la deambulación (marcha dispráxica) o caídas.

**CRITERIOS SUPLEMENTARIOS O DE APOYO**

Los siguientes síntomas no son imprescindibles para el diagnóstico del SR, pero también pueden darse. Estos rasgos quizá no se observen en la niña pequeña, pero pueden desarrollarse con la edad. Por sí mismos, los criterios de apoyo no determinan el diagnóstico del Síndrome de Rett. Una niña con todos los criterios de apoyo y ninguno de los criterios de diagnóstico no tiene el SR.

1. Disfunciones respiratorias que incluyen la retención de la respiración (apnea), la hiperventilación, la expulsión forzada de aire o saliva y la deglución de aire, que pueden provocar hinchazón y distensión abdominal.
2. Rechinar de dientes (bruxismo).
3. Pautas de sueño anormales e irritabilidad o agitación desde la primera infancia.
4. Tono muscular anormal, posteriormente asociado a pérdida de masa muscular y distonía, con rigidez muscular/espasticidad/contracturas en las articulaciones, que aumentan con la edad.
5. Escoliosis y cifosis (curvatura de la columna vertebral hacia un lado o hacia delante).
6. Retraso en el crecimiento.
7. Pies pequeños (en relación con la estatura) y manos con dedos finos. Mala circulación en las extremidades inferiores, pies y piernas fríos, y de color rojo-azulado.
8. Anomalías en el E.E.G. –enlentecimiento de los trazados eléctricos normales, aparición de ritmos epileptiformes, es decir, anómalos, y pérdida de las características normales del sueño, o aparición de crisis epilépticas.
9. Reducción de la grasa corporal y de la masa muscular (pero tendencia a la obesidad en algunas adultas).
10. Dificultades para masticar y/o tragar. Estreñimiento.
11. Disminución de la movilidad con la edad.

Es importante recordar que no todas las niñas con Síndrome de Rett muestran la totalidad de estos síntomas, y que cada uno de ellos puede variar de niña a niña en cuanto a su intensidad. Para confirmar el diagnóstico clínico se debería consultar a un neurólogo o pediatra especialista en desarrollo.

## Tengo tantas preguntas...

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Cualquiera de los siguientes criterios excluye el diagnóstico de Síndrome de Rett:

1. Hipertrofia (aumento de tamaño) de los órganos vitales u otros signos de enfermedades de depósito.
2. Pérdida de visión debido a alteraciones de la retina, catarata o atrofia óptica.
3. Existencia de trastornos metabólicos identificables u otros trastornos degenerativos heredados.
4. Alteraciones neurológicas adquiridas a consecuencia de una infección severa o de un trauma craneal.
5. Pruebas de lesión cerebral adquirida después del nacimiento.

### ¿CÓMO SE DIFERENCIA EL SR DEL AUTISMO?

ASÍ COMO EL SR SE DA PRINCIPALMENTE EN NIÑAS, el autismo afecta con mucha más frecuencia a los niños. En ambos casos, hay una pérdida del habla y del contacto emocional. Sin embargo, hay síntomas que se observan en el SR y no en el autismo, como una deceleración en la velocidad de crecimiento de la cabeza, y una pérdida de las habilidades propositivas y de la movilidad de las manos; si bien el “aleteo” de las manos se considera a menudo en el autismo como una estimulación visual, la gama más amplia de estereotipias compulsivas sin sentido de las manos, comunes en el SR, no se dan en el autismo. La niña con SR casi siempre prefiere a las personas frente a los objetos, al contrario que en el autismo. A diferencia del autismo la niña con SR a menudo disfruta con el afecto. Aunque las pacientes del SR tienen frecuentemente rasgos autistas a edades tempranas, estos rasgos disminuyen o desaparecen con el tiempo.

### ¿QUÉ OCURRE CON LOS VARONES CON SR?

PARA QUE UN NIÑO SEA DIAGNOSTICADO DE SR debe cumplir los criterios diagnósticos. Aunque se han descrito casos de varones con mutaciones en *MECP2* sólo unos pocos cumplirían los criterios de SR. Los pocos con diagnóstico de SR eran niños con síndrome de Klinefelter (47XXY) o mosaicismos (algunas células con *MECP2* normal y otras con *MECP2* mutado). La mayor parte de los niños con mutación en *MECP2* presentan una mayor gravedad de los síntomas, y fallecen en edades muy tempranas. Otros con mutaciones en *MECP2* desarrollan cuadros más leves (los mosaicismos), y otros pueden presentar un retraso mental grave.

### ¿SE DA EL SR PREDOMINANTEMENTE EN UNA RAZA?

NO, EL SR SE DA EN TODAS LAS RAZAS y grupos étnicos. Un amplio estudio de la población en Texas ha revelado que la incidencia de SR en afro-americanos e hispanos en los E.E.U.U es comparable a la de los americanos blancos.

### ¿QUÉ SON LAS ETAPAS DEL SR Y QUÉ SIGNIFICA CADA UNA?

**ETAPA 1. COMIENZA EN ALGÚN MOMENTO ENTRE LOS 6-18 MESES** y a menudo se pasa por alto, porque los síntomas del SR están todavía en sus inicios y son bastante difusos. Los padres y los médicos pueden no notar al principio un sutil retraso en el desarrollo. La niña quizá haya progresado o adquirido nuevas habilidades, pero de una forma más lenta o más tardía de lo que se esperaba. Tal vez tenga un cuerpo “flojo” y succione débilmente. Entonces su desarrollo se lentifica y parece estancarse. Esta etapa normalmente dura unos meses, pero puede prolongarse durante un año. El bebé quizá manifieste menor contacto visual, menos interés por los juguetes. Normalmente se les describe como bebés “buenos”, callados y tranquilos. Tal vez existan retrasos en algunos hitos de la motricidad gruesa; como sentarse, andar a gatas o incorporarse. Gradualmente, se les nota una falta de atención y algunos movimientos de manos inespecíficos. El ritmo de crecimiento del perímetro cefálico se ha vuelto más lento, pero quizá no lo suficientemente significativo como para crear alarma.

## Tengo tantas preguntas...

*La única diferencia entre Megan y su hermano estaba en su forma de jugar. El mundo actuaba sobre Megan, mientras que Connor actuaba sobre el mundo. Es una diferencia que es difícil de explicar, pero generalmente, Megan aceptaba que las cosas ocurrieran y no les buscaba explicación.*

*Parecía que Amy se desarrollaba normalmente. Había hecho los avances típicos de los primeros meses de vida, se sentaba a los seis meses de edad y comenzó a caminar a los 14 meses. En ese momento su contacto visual comenzó a empeorar y miraba más a los objetos. No jugaba con juguetes como otros bebés, más bien los golpeaba.*

*Los primeros signos que nos hicieron pensar que había algo raro en Ángela fue que hasta que tuvo trece meses de edad su comportamiento había sido "bastante bueno" aunque a veces parecía dirigir la vida de la familia con sus demandas. Había hecho los progresos típicos de su edad o incluso antes de lo previsto, especialmente en lo que se refiere a interacción social y a la motricidad fina. La motricidad gruesa estaba dentro de lo normal, aunque más bien en el extremo bajo. Aunque reaccionaba rápidamente para sonreír o reírse, nunca mostraba alegría cuando estaba de viaje y en pocas ocasiones cuando íbamos de compras, sin embargo, le encantaba estar en casa. No parecía lidiar muy bien con cualquier acto que le sacara de su rutina a menos que hubiera sido su elección. Lo único que le calmaba era ser amamantada, cosa que hacíamos cada 45 minutos lo que parecía una eternidad.*

**ETAPA 2. COMIENZA ENTRE 1 y 4 AÑOS** y suele durar de semanas a meses. Se observa un enlentecimiento general en el desarrollo, con una regresión y pérdida de las habilidades adquiridas. Esta etapa puede tener un comienzo rápido o ser más gradual, a medida que se pierden las habilidades manuales y el habla. Comienzan los movimientos repetitivos (estereotipias) de manos, que con frecuencia se inician con llevarse la mano a la boca y palmadas. Los movimientos siguientes consisten a menudo en retorcerse y lavarse las manos. Estos movimientos persisten mientras la niña está despierta pero desaparecen cuando duerme. A veces juntan las manos a la espalda o las mantienen a los costados en una postura específica tocando, apretando y soltando al azar. Se pueden observar irregularidades respiratorias que pueden incluir episodios de retención de la respiración e hiperventilación (jadeo) asociados a momentos de ausencia. Hinchar las mejillas, soplar o escupir pueden preceder a éstos. Sin embargo, la respiración es normal mientras duermen. Algunas niñas parecen autistas, debido a la pérdida de interacción social y de comunicación. Se observa una falta de juego imitativo o imaginativo. Puede detectarse también una irritabilidad generalizada e irregularidades en el sueño, y al despertarse, algunas niñas tienen episodios de risa o llantos inmotivados. También es posible advertir períodos de inestabilidad, especialmente cuando están nerviosas. Presentan un patrón de marcha inestable, con movimientos de escasa coordinación y temblorosos. La iniciación del movimiento puede ser difícultosa. El rechinar de dientes (bruxismo) es común. Se observa un mayor enlentecimiento en el crecimiento del perímetro craneal, por lo general entre los 3 meses y los 4 años, cuando cae el perímetro craneal de la niña en la gráfica de desarrollo expresada en percentiles, comparada con otros niños de su misma edad.

*A los 13 meses comenzó a cambiar lentamente, y parecía que tuviera terribles rabietas. Cuando miramos hacia atrás, nos dimos cuenta de que era la combinación de dos cosas: 1) un reflujo que aún no sabíamos que tenía, y 2) ella misma se daba cuenta de que perdía sus habilidades. La prensión con pinza tan perfecta que había asombrado a su pediatra, se empezaba a deteriorar, y esto la frustraba. Ya no podía desplazarse adonde quería. Dejó de decir palabras; ya decía nueve en aquel momento. Se le hizo difícil manipular sus juguetes y, lo peor de todo, sujetar sus libros preferidos. La regresión y los gritos de Ángela duraron desde los 13 hasta los 26 meses.*

*Cuando tenía 2 1/2 años, empeoró, no respondía a su nombre, no tenía contacto visual y se resistía a las cosquillas y los abrazos. Tuvo terribles ataques de llanto y gritos. Su padre la abrazaba y ella se agarraba tan fuerte a él que parecía que fuera a gatear hasta meterse dentro de él. Siempre parecía ocurrir ante nuevas situaciones en las que ella no quería participar, como visitas en casa, niños ruidosos, visitas a casas de amigos que a ella le encantaban antes. Cualquier espacio cerrado la asustaba, pero podía estar contenta como nunca en la frutería o en un paseo en coche. A los 3 años pareció salir de esta fase, volvió a balbucear, y a ser adorable, volvió a tener un buen contacto visual, a tener ganas de jugar y de ser abrazada.*



## Tengo tantas preguntas...

**ETAPA 3. NORMALMENTE EMPIEZA ENTRE LOS 2 Y LOS 10 AÑOS** inmediatamente después del período destructivo rápido, y que puede durar muchos años. La regresión ha acabado, y comienza un período estable. La apraxia, los problemas motores, la escoliosis y las crisis epilépticas pueden adquirir más protagonismo. Sin embargo, se observa una mejoría en la conducta y menor irritabilidad y lloros, menos rasgos autistas y un buen contacto visual. Muestran más interés por lo que hay a su alrededor, están más alerta y aumentan sus períodos de atención y sus capacidades de comunicación. Muchas niñas con SR se mantienen en la etapa 3 durante toda o casi toda su vida.

*Ashley continúa avanzando, aunque de forma lenta, en el ámbito de la comunicación, la atención y la sociabilidad. Todavía es capaz de andar. Ayuda algo a vestirse, levantando sus brazos y metiéndolos por las mangas, y en la comida y la bebida. Puede agarrar el cubierto con comida y metérselo en la boca, comer y devolverlo a su sitio. Colabora en sostener el vaso y todavía puede utilizar el retrete como es debido. Simplemente parece que "lo tiene" más asumido.*

*Kendall comenzó su vida como una niña normal. Gateó cuando le tocaba, se puso en pie a la edad adecuada, balbuceaba y canturreaba. Todo esto empezó a perderse. Fue una "caminadora tardía" a los 18 meses, y se internó en su propio pequeño mundo. Durante un período de agonía pensé que todo estaba perdido. Pero entonces, poco antes de que Kendall cumpliera 2 años, recuperé el contacto visual, siendo capaz de señalar lo que quería, los ataques de gritos se hicieron menos frecuentes y empezamos a recuperar a nuestra adorable pequeña.*

*Usaban el término "flojo", o "blando", cuando era un bebé. Le costó alcanzar los hitos del desarrollo durante su primer año de vida y en el segundo año sus progresos siguieron enlenteciéndose. Antes del tercer año había perdido el habla (excepto la palabra NO, que retuvo durante algunos años más). También perdió la capacidad de sentarse sin ayuda y permanecer de pie. Sus manos se convirtieron en su obsesión y empezó a agitarlas y llevarlas a la boca constantemente. Gritaba y lloraba casi todo el tiempo, y rehuía el contacto visual. Empezó a tener crisis epilépticas y reflujo, y también apareció la escoliosis. Manejamos todos estos problemas lo mejor que pudimos y por suerte antes de que Rachel empezara en la escuela primaria, era una niña diferente. A los 5 años, los gritos constantes habían cedido y se había convertido en una niña feliz, su mirada mejoró y su cara se volvió expresiva. Las crisis epilépticas y el reflujo estaban controlados y su salud mejoró globalmente. Hacia los 10 años, la hipotonía de Rachel empezaba a transformarse en espasticidad.*

**ETAPA 4. NORMALMENTE EMPIEZA DESPUÉS DE LOS 10 AÑOS** y se caracteriza por una movilidad reducida. La etapa 4-A engloba a aquellas niñas que anduvieron una vez y luego dejaron de hacerlo. La etapa 4-B implica a las que nunca pudieron andar. En esta etapa, destacan la debilidad muscular, la rigidez, la espasticidad y la escoliosis, que contribuyen a la pérdida de las capacidades motoras. Los pies a menudo se hinchan, están fríos y azulados. Sin embargo, no siguen perdiendo capacidades cognitivas, de comunicación o manuales. El contacto emocional y visual mejora. Los movimientos de las manos pueden disminuir en frecuencia e intensidad. Se inicia la pubertad en la mayoría de ellas. En general, las mujeres con SR parecen más jóvenes de lo que realmente son.

*Alice caminaba sola hasta los 12 años y con ayuda hasta los 15. Empezó a temblar mucho cuando permanecía de pie, después empezó a rechazar aguantar algún peso. Tiene un contacto visual intenso y parece captar toda la actividad de su alrededor. Ya no mueve tanto las manos por las contracturas de sus brazos. Parece más contenta que nunca en su vida, y disfruta estando con gente y saliendo a pasear.*

*"Quien se hace una pregunta es ignorante durante cinco minutos,  
quien no se la hace nunca es ignorante"*

PROVERBIO CHINO

## Tengo tantas preguntas...

### ¿TODAS LAS NIÑAS ATRAVIESAN LAS ETAPAS DEL SR DE FORMA SIMILAR?

NO. LAS ETAPAS DEL SR SIMPLEMENTE AYUDAN a entender la historia natural de la enfermedad. Es importante saber que las edades citadas en las distintas etapas son promedios. Todas las niñas en la forma clásica atraviesan la etapa 1 (desarrollo aparentemente normal) y la 2 (regresión) de una forma similar. Pero algunos pacientes con SR pueden permanecer en la etapa 3 durante toda su vida y no pasar nunca a la 4. Y algunas niñas parecen entrar directamente en la etapa 4.

### ¿QUÉ DETERMINA LA GRAVEDAD DEL SR?

EL CURSO DEL SR ESTÁ PREDETERMINADO, y varía de una niña a otra, incluyendo la edad, la rapidez y la gravedad de los síntomas. Por ello, dos niñas de la misma edad pueden parecer completamente diferentes.

### ¿SE PUEDE PREDECIR LA GRAVEDAD CLÍNICA?

IGUAL QUE EN CUALQUIER OTRA ENFERMEDAD, puede darse una amplia gama de discapacidad, que oscila de leve a grave. Es difícil predecir la intensidad de los síntomas en cada niña. Muchas niñas comienzan a andar normalmente, mientras que otras muestran un retraso o una incapacidad muy marcada para caminar de forma independiente. Algunas comienzan a andar y luego pierden esa capacidad, mientras que otras continúan andando durante toda su vida. Incluso, otras no empiezan a caminar hasta el final de la infancia o la adolescencia. Cabe aplicar la misma escala de variabilidad para el uso de las manos y otras habilidades que pudieran adquirir.

### ¿QUÉ PODRÁ HACER?

AUNQUE LA NIÑA CON SR NECESITARÁ AYUDA para la mayoría de las actividades de la vida cotidiana, puede adquirir algunas capacidades de autonomía. La mayoría puede aprender a utilizar el retrete y muchas pueden aprender a comer por sí mismas con las manos o con cubiertos y alguna ayuda. Muchas pueden aprender a ayudar a la hora de vestirse levantando los brazos o las piernas. Algunas aprenden a usar aparatos de comunicación aumentativa. A pesar de sus dificultades, las niñas y mujeres SR pueden seguir aprendiendo y disfrutando de la familia y amigos hasta más allá de la edad madura. Experimentan una gama completa de emociones y muestran su atractiva personalidad cuando toman parte en actividades sociales, educativas y recreativas en casa y en la comunidad.

*Nunca creí que luchar con el S. de Rett iba a ser tan duro y al mismo tiempo no puedo imaginar la vida sin Amelia. Una vez le pregunté a mi marido "¿de qué es capaz Amelia?, Ya no lo sé", y Don respondió, "de amar". Nunca conocí un amor tan incondicional hasta que el SR cruzó nuestra puerta.*

### ¿EXISTE ALGÚN TRATAMIENTO DISPONIBLE?

ACTUALMENTE, EL TRATAMIENTO ES PALIATIVO, incluyendo fármacos para el tratamiento de las convulsiones, el reflujo, los trastornos respiratorios, el humor. Otros tratamientos tratan de mejorar el movimiento y el funcionamiento. Éstas incluyen la fisioterapia y la terapia ocupacional, la musicoterapia, la integración sensorial, la hidroterapia y la equinoterapia.

### ¿QUÉ TRATAMIENTOS SE HAN ESTUDIADO EN ENSAYOS CLÍNICOS?

L-DOPA ES UNA FORMA SINTÉTICA DE LA DOPAMINA. Parece mejorar la rigidez durante la etapa de deterioro motor (4), pero no se ha podido probar una mejoría permanente con una base consistente.

Naltrexona (Revia®) es un antagonista de los opiáceos, usado para aliviar el "subidón" de ciertas drogas en adictos. Se estudió en el SR por la existencia de niveles anormalmente altos de unas sustancias cerebrales químicas parecidas al opio que existen en el líquido cefalorraquí-

## Tengo tantas preguntas...

deo de las niñas con SR, y su escasa respuesta al dolor. El estudio se limitó a una dosis de 1 mg/kg/día, y no mostró cambios espectaculares. Aún así, estudios independientes han mostrado que el uso de Naltrexona en dosis mayores o menores podría ser beneficioso para mejorar los trastornos respiratorios y las convulsiones, y aliviar las crisis de gritos. Esto podría deberse al efecto sedante del fármaco. Un aspecto negativo del estudio fue que los resultados en la escala de Bayley para valorar el Desarrollo Infantil fueron significativamente peores durante la administración del fármaco en comparación con el placebo, también debido posiblemente al efecto sedante. Otro efecto negativo fue la pérdida de apetito.

**Bromocriptina (Parlodel®)** es un fármaco que mejora el funcionamiento del sistema de la dopamina en el cerebro. Un ensayo terapéutico mostró una mejoría inicial en la comunicación, disminución de la agitación y de los movimientos de las manos en la primera fase; pero, cuando se interrumpió el tratamiento, los síntomas reaparecieron, y la reintroducción del fármaco no volvió a provocar la mejoría inicial. El fármaco parece ser efectivo en las niñas con síntomas más leves.

**Tirosina (dopamina y noradrenalina) y Triptófano (serotonina):** son aminoácidos utilizados para incrementar los niveles de neurotransmisores. El estudio pone de relieve que no existen diferencias en los resultados clínicos ni en los trazados del EEG.

**L-Carnitina:** es un derivado del aminoácido esencial lisina, y sus niveles a menudo están bajos en los que toman fármacos antiepilépticos. En un informe sobre un único caso de una paciente se observaron mejoras en el lenguaje y conciencia. Sin embargo, la niña estudiada era un caso atípico de SR, y estos resultados no han sido reproducidos. En otro estudio de 35 niñas, los suplementos de carnitina (100 mg/Kg/día) no desembocaron en ninguna mejoría neurológica notable en el conjunto del grupo. Sin embargo, el 75% aproximadamente de las familias involucradas en el estudio notaron mejoras sutiles, aunque importantes, en su calidad de vida, mientras le administraban el fármaco, incluidos un aumento de la atención y la movilidad, menos sueño diurno, mayor energía y un alivio del estreñimiento. Algunos padres comentaron que su hija dijo una palabra por primera vez en años. La L-carnitina se considera beneficiosa en un amplio grupo de niñas con SR para potenciar su masa muscular. Un efecto secundario muy apreciado son las deposiciones blandas.

Suplementos con **Folato y Betaína** han sido evaluados recientemente en un ensayo clínico, y los estudios han revelado que aquellas que recibieron los suplementos estaban más alerta, tenían mejor tono muscular y tenían convulsiones menos frecuentes y más cortas que los que se trataron sólo con Betaína o con placebo. Estos suplementos se pueden usar ahora en ensayos abiertos a través del contacto de su médico con el Dr. Alan Percy de la Universidad de Alabama en Birmingham.

Un estudio con **Ácido Fólico** se mostró inicialmente prometedor, basado en el hallazgo de niveles bajos de folato en el LCR. En un estudio posterior a mayor escala, los niveles de folato en LCR fueron normales. De todas maneras, se puede decir a los padres que es muy poco probable que sus hijas sufran un déficit de folato, pero un complejo multivitamínico que incluya el ácido fólico es una buena idea (se recomienda a las embarazadas).

### ¿CUÁL ES LA ESPERANZA DE VIDA?

ESPERAMOS QUE LA MAYOR PARTE DE LAS NIÑAS CON SR superen los cuarenta años de vida.

### ¿CUÁLES SON LAS CAUSAS DE LA MUERTE?

ES IMPORTANTE SEÑALAR QUE SÓLO EL 7% de los casos notificados al I.R.S.A (Asociación Internacional del Síndrome de Rett) han tenido un desenlace fatal. Esto significa que el 93% de las diagnosticadas todavía viven, algunas de ellas ya con más de 50 ó 60 años. Las causas más frecuentes de muerte (la cuarta parte) son variantes de la "muerte súbita" o "muerte inexplicable" sin causas aparentes que lo justifiquen como una lesión o infección aguda. Los factores

## *Tengo tantas preguntas...*

que guardan una relación más estrecha con un riesgo más alto de muerte súbita sin causa aparente en el SR son las crisis incontroladas, las dificultades en la deglución y la falta de movilidad. Ni la terapia física u ocupacional, el estado nutricional o las condiciones de vida marcan una diferencia en la incidencia de la muerte súbita. Los estudios actuales nos ayudarán a predecir qué niñas tienen mayor riesgo y cuáles podrían beneficiarse más de nuevos tratamientos médicos o educativos.

La segunda causa de muerte es debida a la neumonía. Los factores que se asocian más directamente a un mayor riesgo de muerte por neumonía son el compromiso de la función pulmonar debido a la escoliosis y las dificultades en la deglución.

Entre otras causas de fallecimiento se incluyen la malnutrición, la perforación o el estrangulamiento intestinal, así como accidentes y enfermedades.

### **CUANDO MUERA, ¿QUÉ PODEMOS HACER PARA TRATAR DE ENCONTRAR RESPUESTAS?**

AUNQUE PUEDE TENER UN MAYOR RIESGO de episodios que pongan en peligro su vida, como la neumonía o la asfixia y las crisis epilépticas, es muy probable que tu hija tenga una larga vida. Sin embargo, todos nosotros estamos expuestos al riesgo de sufrir accidentes de muchos tipos o enfermedades inesperadas. Llegará el día en que todos muramos. Los investigadores están dispuestos a escuchar, a aprender y a compartir. Podéis participar en las investigaciones o estudios que nos ayudarán a entender el SR. Por favor, planteaos la posibilidad de participar en las investigaciones mediante la autopsia, lo que puede ser su legado final, y su último regalo de ayuda y esperanza a miles de familias.

### **¿HACIA DÓNDE AVANZAMOS AHORA?**

RECIBIR LA NOTICIA DEL DIAGNÓSTICO DE SR es difícil, pero hay mucha gente que desea ayudaros, comenzando por la IRSA y las asociaciones de SR. Aquí hay algunos lugares para empezar:

- Participad en la IRSA y en las asociaciones de SR, más cercanas a vuestra comunidad. Estaréis suscritos a la Rettnet, nuestro grupo de discusión, y recibiréis la Gaceta Rett y otros materiales. Recibiréis la información necesaria a través de conferencias anuales y seminarios locales. Se ofrece apoyo en la línea "1-800-818-RETT crisis hotline" (en USA). Podéis estar seguros de que la IRSA invierte sólo en la investigación de más alta calidad y trabaja para el incremento de los fondos estatales en el Congreso. Como ganadora del Premio al Mérito de la "Child Neurology Foundation's Advocacy Group of Merit Award", la IRSA está profundamente implicada en una misión de 3 fases: investigación, información y soporte familiar. Existimos para ayudaros.
- Tomaos el tiempo necesario para asumirlo. Sentirse deprimido y sobrepasado es muy natural. Buscad un consejero que tenga experiencia con familias con necesidades especiales.
- Poneos en contacto con otros que comparten vuestro camino con el Rett. La IRSA y las asociaciones del SR, pueden ayudaros a encontrar a otros en vuestra área.
- Aseguraos de que el equipo médico de vuestra hija tiene conocimientos de síndrome de Rett. La IRSA puede proporcionaros información y remitiros al especialista más cercano.
- Averiguad cuáles son los servicios educativos disponibles para tu hija. Llamad al departamento de educación especial de la escuela local.
- Buscad información sobre los sistemas de financiación de ayudas. Llamad al departamento de salud pública, trabajo social, al hospital infantil de tu área, a la administración del desarrollo de personas con discapacidades...
- Cuidaos a vosotros mismos para poder cuidar mejor de vuestra hija.
- No intentéis planear toda la vida en un solo día
- Recordad que no estáis solos.
- Leed este libro, empezando ahora.

## *Tengo tantas preguntas...*

**En España**, contactar con:

- Asociación **Española** del Síndrome de Rett. C/ Sollana, nº 28 B. 46013 Valencia. Tel. 963 740 333. e-mail: info@rett.es
- Asociación **Catalana** del Síndrome de Rett. C/ Emili Grahit, 2D 2n 2ª. 17002 Girona. Tel. 972228481 e-mail: albert@rettcatalana.es
- Fundación **San Juan de Dios**. EdificioDocent. Santa Rosa, 39-57. 08950 Esplugues del Llobregat (Barcelona). Tel. 936 00 97 51. [www.fsjd.org/cas/recerca\\_projectes\\_rett.php](http://www.fsjd.org/cas/recerca_projectes_rett.php)

*Cuando me enteré de que nuestra hija tenía SR, la IRSA nos ayudó mucho. Comenzamos a compartir nuestras experiencias y aprendimos mucho de los padres que habían andado el camino del Rett antes que nosotros. Llenó nuestra soledad y nos dio apoyo. Nuestras lágrimas se transformaron en fortaleza para ayudar a nuestra hija a vivir mejor.*

*"Una actitud mental positiva y fuerte, creará más milagros que ningún fármaco maravilloso"*

PATRICIA NEAL





## Síndrome de RETT Atípico



*“Cada  
persona  
es  
única”*

SEBASTIÁN BACH

EL TÉRMINO “ATÍPICO” quiere decir “no típico”. Llamamos así a las niñas que no cumplen todos los criterios de Rett clásico pero que tienen muchas de sus características, y a menudo tienen una mutación en *MECP2*.

Aproximadamente el 20% de las niñas con diagnóstico de SR tienen síntomas que son más leves o más graves que en los casos clásicos y se consideran atípicos. Se ha de mirar como un espectro continuo que implica desde lo menos grave a lo más grave, con la mayoría de ellas (las formas clásicas) en la parte central.

Los tipos de SR atípico incluyen:

*SR de inicio congénito (forma congénita):* el retraso en el desarrollo psicomotor, se observa poco después del nacimiento y no hay período de normalidad inicial; o bien las convulsiones comienzan antes del período de regresión.

*SR de inicio tardío:* los signos clínicos aparecen más tarde de los típicos 18 meses, en algunos casos incluso a los 3 ó 4 años.

*SR con lenguaje y habilidades manuales conservados:* se observan síntomas más leves, o formas incompletas, con una edad de inicio a los 3 ó 4 años.

*SR en varones:* los niños no presentan los mismos síntomas que las niñas. Los niños con una mutación en *MECP2* suelen tener un aspecto más grave que las niñas, con un debut más precoz y más grave, y no cumplen los criterios de SR. De todas maneras, si un niño tiene un cromosoma X extra (XXY, conocido como síndrome de Klinefelter), puede tener un SR clásico. También hay otros niños con diferentes tipos de mutaciones en *MECP2* que tienen un retraso mental grave sin ningún criterio diagnóstico de SR.

### SR DE INICIO CONGÉNITO

A DIFERENCIA DE LAS NIÑAS CON LA FORMA CLÁSICA DE SR, las niñas con una forma Congénita de SR pueden no haber desarrollado muchas habilidades que puedan perder en el período de regresión. Su desarrollo puede haberse enlentecido, o haber regresado a etapas muy precoces, sin llegar a desarrollar nunca la capacidad de sentarse solas o aguantar el peso, con escaso o nulo uso propositivo de las manos. Con frecuencia son diagnosticadas erróneamente de parálisis cerebral.

Es importante recordar que hay un número creciente de niñas (y niños) con mutaciones en el gen de la kinasa-like 5 dependiente de ciclina (*CDKL5*) en el brazo corto del cromosoma X (Xp22). Estos niños presentan un cuadro clínico grave, especialmente con espasmos infantiles, y pueden parecerse a pacientes con SR. El estudio del *CDKL5* es factible y debe ser considerado cuando el cuadro clínico es muy severo y no se encuentra ninguna mutación en el gen *MECP2*.

*Observamos un retraso muy importante y estuvimos preocupados por Olivia desde su nacimiento. A las 3 semanas, la llevamos al pediatra para ver si estaba bien, porque aún no había llorado hasta entonces. No se movía. Tomaba el pecho maravillosamente. Pero por otra parte, ya empezaba a atragantarse. Después, conforme pasaba el tiempo, Livvy no se sentaba, ni balbuceaba; simplemente, nada de lo que parecía ocurrir con su gemela. El tiempo siguió pasando, Livvy no se sentaba sola, nunca gateó, nunca se puso de pie, sólo decía “mamá”, era incapaz de comer sólido o beber sin atragantarse. Entonces, a los 7 meses de edad, comenzamos la Fisioterapia. Durante un período de 3 ó 4 meses el terapeuta notó un empeoramiento y una regresión importantes, y escribió una nota para el pediatra. Entonces comenzó la valoración neurológica, a los 10 meses.*

## Síndrome de RETT Atípico

*Ellie nunca adquirió realmente los hitos fundamentales del desarrollo. No se sienta, ni gatea ni camina de forma independiente. Lo pasa muy mal comiendo, y tiene convulsiones. Tiene una leve escoliosis, aletea, y se muerde las manos la mayor parte del tiempo. Pero Ellie nunca presentó rasgos autistas importantes, y siempre ha sido muy sociable, y le encanta interactuar con la gente.*

*Apreciamos un cierto retraso alrededor de los 3 ó 4 meses. Alison nunca gateó o caminó y tenía un tono muscular muy bajo. Empezó a sentarse sobre los 9 meses, hasta los 4 años. Entonces perdió completamente la capacidad de sentarse sola. A los 7 años, recuperó una parte de esta capacidad, pero se sentaba sólo durante un minuto o dos antes de perder el equilibrio. Nunca pudo pasar a la posición de sedestación ella sola. Con una intensa terapia con logopedia consiguió un vocabulario con bastantes palabras. Ahora sólo dice, como mucho, "mamá".*

### SR DE INICIO TARDÍO

LAS NIÑAS CON SR DE INICIO TARDÍO PUEDEN NO SÓLO CAMINAR, sino correr. Con frecuencia se diagnostica erróneamente un autismo o un trastorno desintegrativo del desarrollo antes de llegar al diagnóstico de SR Atípico.

*Beatriz puede usar las manos, anda, corre y se puede comunicar. Físicamente, no tiene limitaciones. Come sola y pide lo que necesita. Acude a una escuela ordinaria, en una clase especial con otros 4 niños con necesidades especiales. Su regresión fue muy tardía, entre los 3 y los 4 años. Ahora, tiene 7 años y es muy activa. Tiene una mutación en MECP2 y hace los movimientos de las manos del Rett, pero puede hacer casi todo lo que hacen los niños normales si está motivada.*

*Amy tenía 5 años cuando le diagnosticaron un retraso mental o un autismo. Podía contar hasta 10 cuando tenía 3 años. Podía chasquear los dedos y montar en triciclo. Podía darle puñetazos a su hermano mayor. No hablaba mucho, pero tenía un vocabulario adecuado a su edad. Sobre los 5 años empezó a "estancarse" y se instauraron muy lentamente un aleteo de las manos y una regresión. Su habla se hizo más dificultosa con los años, empeorando lentamente. Hoy, a los 35 años, puede expresarse y pedir cosas. Puede señalar objetos y nombrarlos. Se acuerda de la gente de sus primeros años de escuela y les llama por su nombre. Puede hablar, pero se atasca, tartamudea y balbucea a veces antes de decir una palabra. Otras veces se lanza a volar con una frase entera sin ningún esfuerzo.*

*A los 4 años, Maria sólo mostraba pequeños signos y todavía decía frases de 5 ó 6 palabras. Conservaba un buen uso de las manos. Durante el año pasado perdió la mayor parte de su lenguaje y sus habilidades manuales, pero aún conserva muchas de las maravillosas cualidades de una niña atípica. Cuando llama "mamá y papá", hace sonreír a nuestros corazones. Todavía salta con fuerza en su trampolín, y esperamos que nunca desaparezca su capacidad para correr y saltar.*

*Rachel tenía 4 años cuando fue diagnosticada y el único indicador importante de que tenía algún problema era su incapacidad para hablar. Ahora, a los 7 años, tiene cambios de humor y problemas de sueño, pero mantiene una marcha bastante estable, puede usar sus manos y señala con mucha precisión con un dedo cuando quiere algo, acompañándolo de un "ah". De forma esporádica dice palabras, y "especie-de-palabras" y su comprensión siempre nos sorprende a nosotros y a sus monitores. Está en la media de altura para su edad, y no tiene un tamaño anormal de cabeza. Le encanta el agua y salta en el agua mejor que yo. Aprendió a montar en bici en el colegio el año pasado (con 4 ruedas) y le encanta esta libertad. Su otro gran logro es que puede columpiarse, y no necesita que le empujen para seguir, e incluso patina un poco sobre hielo. Su sentido del equilibrio es bastante bueno.*

*Además de las habilidades físicas de Katie, tanto en la motricidad fina como en la gruesa, conoce los colores, los números, las letras y su nombre, lo justo para nombrar algunos objetos. Aprendió a usar el baño, y muestra su preferencia por ciertas cosas, haciéndome saber rápidamente si hemos elegido algo que no le gusta. A los 4 años empezó a tener convulsiones y fue entonces cuando perdió sus habilidades manuales para comer, beber y jugar*



## Síndrome de RETT Atípico

con sus juguetes. También perdió el balbuceo en esa época. Cuando se controlaron las convulsiones, le enseñamos de nuevo a usar la cuchara, a apilar juguetes, beber de un vaso, ordenar objetos, empujar un carrito, etc. Hay unas pocas cosas que no recuperó, como su habilidad para garabatear y colorear o arrastrar un juguete, por ejemplo. A los 6 años, era independiente de nuevo para comer ella sola y, hasta el día de hoy, participa en programas intensivos para aprender habilidades para la vida diaria, y mantiene las capacidades que ya adquirió.

### SR CON LENGUAJE Y HABILIDADES DE LAS MANOS CONSERVADOS

LAS NIÑAS CON LENGUAJE CONSERVADO mantienen algo de lenguaje verbal y pueden ser capaces de responder a preguntas con frases. A menudo tienen mejores habilidades manuales y pueden tener mejores capacidades académicas.

*Katie habla. La mayor parte del tiempo comprendemos lo que dice. No le gusta responder a preguntas directas, y sus respuestas son incorrectas a veces. Puede ser que le preguntemos que comió en el almuerzo y que diga "Hardees"\* y sonría. Sabemos que ha comido en el colegio. Katie deja de hacer estereotipias para usar las manos para jugar o colorear.*

*Molly tiene 3 años y siempre ha tenido un contacto visual estupendo. Dice unas 10 palabras nuevas cada mes. Las palabras son siempre adecuadas al contexto, aunque no siempre coherente. Es bastante alta y tiene pies y manos de tamaño normal, pero sí presenta una discreta disminución en el crecimiento de la cabeza. Molly casi es capaz de correr y de mantener un completo uso de las manos. Puede hacer la pinza superior pero prefiere coger cosas con toda la mano. Puede ayudar para quitarse la ropa y a subirse y bajarse las braguitas cuando va al baño. En realidad, Molly es capaz de agarrarlas, pero necesita ayuda para subirlas.*

*Megan puede decir frases de 4 a 8 palabras, y puede decir cualquier cosa que quiera cuando quiere hacerlo. Es una niña sana de 7 años en la parte alta de las gráficas de crecimiento, con 34 kilos de peso. Es muy activa. Le encanta nadar y ver "Barney"\*\*.*

### SR EN NIÑOS

*Cole, de 5 años, tiene una hermana mayor con SR. Ambos tienen una mutación en MECP2. Cole se movía poco durante el embarazo, y entró en insuficiencia respiratoria inmediatamente después del parto. Primero se le diagnosticó un "fallo de medro" (retraso de crecimiento), y hubo que colocarle un botón gástrico y realizar una funduplicatura (tratamiento laparoscópico del reflujo gastroesofágico), al año de vida. No tenía estereotipias. Puede alcanzar objetos, pero no puede sujetarlos. No tiene trastornos respiratorios como mantener la respiración o hiperventilar, pero tiene frecuentes episodios de dificultad respiratoria. Siempre ha tenido un ritmo cardíaco muy lento. Sufre infecciones con frecuencia, y cada año ha de ingresar 3 ó 4 veces.*

*Jacob tiene un patrón cromosómico XXY (S. de Klinefelter) y también presenta una mutación en MECP2. No tiene lenguaje verbal. Puede caminar, pero su marcha es rígida y torpe. Hace palmas.*

*Timmy nació con graves problemas neurológicos. Ahora tiene 3 años y aún no hace más cosas que un recién nacido. No puede controlar la cabeza, y tiene muchas convulsiones. Tiene un botón gástrico. Tiene un tono muscular muy bajo.*

### ESTANDO EN LA MINORÍA DE LAS ENFERMEDADES RARAS (INFRECIENTES)

A LOS PADRES LES SUELE PARECER CONFUSO Y DESCONCERTANTE EL DIAGNÓSTICO DE SR ATÍPICO. Para empezar, tener un hijo con una enfermedad rara es duro, pero cuando sus síntomas sólo se ven en un pequeño número de niñas, es difícil encontrar a otros cuyos

\* Cadena de restaurantes.

\*\* Personaje de animación de una serie infantil de televisión.

## Síndrome de RETT Atípico

hijos sean parecidos. Puede que los padres de las niñas con SR clásico envidien los logros de las niñas atípicas y que, involuntariamente, minimicen las dificultades de sus familias porque estas niñas tienen un mejor funcionamiento, considerando a dichas familias afortunadas.

Es importante recordar que el dolor no es un deporte de competición. Las niñas con SR atípico tienen sus propias dificultades y retos. Muchas niñas son hiperactivas y necesitan una vigilancia constante para que no se hagan daño. Los profesores y terapeutas no tienen frecuentemente suficiente información acerca del SR atípico, y se sienten frustrados por el tipo de programa de trabajo que necesitarían.

*Cuando a Laina se le diagnosticó de Rett, existía muy poca información sobre el SR atípico. Los padres siempre nos sentimos confusos porque vemos a niñas con Rett típico y leemos información sobre el Rett, y entonces miramos a nuestras hijas y negamos con la cabeza. A veces, cuando voy a grupos de Rett, me siento como si no “encajáramos” en el grupo. Nuestras frustraciones diarias y nuestros problemas son muy diferentes de los de las familias que tienen que cuidar a una niña con Rett típico.*

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA SR ATÍPICO

#### *Criterios de inclusión*

1. Cumplir al menos 3 de los 6 criterios principales
2. Cumplir al menos 5 de los 11 criterios de soporte

#### *Criterios principales*

1. Ausencia o disminución de las habilidades manuales
2. Disminución o pérdida del lenguaje hablado (balbuceos)
3. Patrones motores constantes, monótonos que evolucionan hacia las estereotipias manuales
4. Disminución o pérdida de la capacidad de comunicación
5. Disminución de la velocidad de crecimiento del perímetro craneal desde los primeros años de vida
6. Perfil de SR: estado de regresión seguido de una recuperación de la interacción que contrasta con una lenta regresión a nivel psicomotor

#### *Criterios de soporte*

1. Irregularidades en la respiración
2. Aguantar o tragar aire
3. Bruxismo, rechinar de dientes
4. Desplazamiento (deambulación) anormal
5. Escoliosis / cifosis
6. Disminución de la masa muscular distal de las extremidades inferiores
7. Pies fríos y morados, generalmente más pequeños
8. Dificultades de sueño, incluyendo episodios bruscos de gritos por la noche
9. Ataques de risa o gritos
10. Disminución de la sensibilidad al dolor
11. Contacto ocular intenso / señalar con la mirada

### PROGRAMACIÓN PARA EL PACIENTE ATÍPICO

UN CONOCIDO EDUCADOR DIJO “Nos hemos ido acomodando erróneamente con la idea de que el éxito de la educación para alumnos con discapacidades tenía más relación con las características de la discapacidad en sí misma que con la forma en la que se ayuda a los alum-

## Síndrome de RETT Atípico

nos". Hay una tendencia a querer creer que si conocemos el diagnóstico sabremos qué hacer. Si el diagnóstico es vago o inespecífico, continuamos buscando hasta encontrar el correcto, pensando que sabremos qué hacer. De todas maneras, incluso para los niños con diagnósticos muy específicos, no es esta etiqueta la que ayuda, sino la comprensión de las características únicas de cada individuo, el apoyo necesario, y creer en el éxito de la terapia. La etiqueta de SR no debería usarse para determinar la intervención. Todos los pacientes con SR son diferentes, y la información presente en otros capítulos de este libro se puede aplicar a todos, ya que se refieren a las características individuales de cada uno. Cada niña debería tener una buena evaluación educativa, y una valoración de sus necesidades y sus habilidades, un buen resumen de los servicios disponibles, y la oportunidad de aprender.

No hay ningún programa concreto para las niñas con SR, clásico o atípico. Existen sugerencias para tipos de terapias y orientaciones sobre ayudas educativas, pero, al final, cada niña requiere su propio programa, moldeado en función de sus propios puntos fuertes y débiles. La mayor parte de los terapeutas tienen más experiencia con niñas con SR clásico, y a veces pueden cuestionar el diagnóstico en niñas con capacidades mayores o menores.

Un programa para una niña con un caso más grave de SR puede parecerse al de un niño con parálisis cerebral (PC), poniendo más énfasis en la fisioterapia y considerando los problemas de la latencia (aumento de tiempo de reacción) y la apraxia, junto con la educación y la comunicación. Síntomas físicos graves no siempre se correlacionan con déficits cognitivos graves, por eso es importante ofrecer un programa que sea estimulante, divertido, y no simplemente repetitivo.

Para las niñas con un mejor funcionamiento, los programas pueden incluir un enfoque con un Análisis del Comportamiento Aplicado (Applied Behavior Analysis –ABA) modificado, y actividades practicadas con frecuencia con la población autista.

El hecho es que en ambos extremos de la escala de gravedad, y en todos los tramos de la misma, el tipo de programa educacional y terapéutico depende del niño. Hay que favorecer la creatividad y los recursos por parte de padres, educadores y terapeutas.

### HISTORIAS DE PACIENTES

*Emily tiene un diagnóstico atípico y está en 3er curso. Recibe estimulación por logopedia y fisioterapia. Acude a una clase normal de 3º por la mañana, con lectura (comprensión oral, escritura, gramática), ciencias naturales y sociales. Completa las actividades de la clase de 3º con un monitor que le ayuda a comunicarse con un sistema de "Step by Step switch"\*. No adaptamos su material, excepto para leerle cosas. Emily conoce algunas palabras, pero me cuesta encontrar cuáles porque es inconstante y se aburre con facilidad. Completa los ejercicios de matemáticas en la sala de apoyo para niños con discapacidades. Está trabajando para poder decir la hora con medias y cuartos, y las sumas y restas. Emily también trabaja con el ordenador en mi habitación usando un scanner del Step by Step switch, y el material de software de Intellitools.*

*Los programas que han ayudado a Laina habían sido diseñados en un principio para niños con autismo y simplemente cambian un poco para Laina. Laina siempre ha ido a clase con niños autistas. Siempre ha sido la única niña con SR y la de funcionamiento más bajo en la clase, pero los niños autistas parecen ser los que más se parecen a ella y pueden resultar buenos modelos para lo que ella está aprendiendo. El Análisis de Comportamiento Aplicado y el Ensayo de Entrenamiento Interrumpido (Discrete Trial Training –DTT) son los que mejor han funcionado con Laina. Aprende básicamente mediante repetición. Usamos muchas imágenes del sistema aumentativo de comunicación (Picture Exchange Communication Symbols –PECS) y sistemas basados en la elección para comunicarse y hemos conseguido buenos resultados para que vaya al baño con un horario.*

*Hanna ha mantenido la mayor parte de sus habilidades motrices. Le costó mucho la parte cognitiva, principalmente las letras y los números. Hemos conseguido que deletree y escriba su nombre si usamos algo que le suje-*

\* Sistema informático sencillo para facilitar la comunicación.

## Síndrome de RETT Atípico

te o haga presión en su mano, alrededor o debajo de sus cuatro dedos. Tiende a coger toda la hoja de papel si no le ayudamos. Hacemos presión en la parte superior de las manos y sujetamos por debajo de sus dedos, y así es capaz de mover la mano por sí misma para formar las letras.

Rachel está en un programa de ayuda individual. A través de su Plan de Educación Individual, intentamos lograr objetivos de ir al baño, actividades lingüísticas y físicas. Durante su primer año aprendió a montar en bici antes de Navidad, ¡superando de lejos el objetivo de pedalear 6 metros antes de terminar el año escolar! Este año, Rachel tiene un programa algo más estructurado, así que tiene que cumplir una rutina familiar. Participa en las actividades con la clase cuando puede, como gimnasia, música, recreo, y excursiones, pero hace actividades alternativas cuando las del grupo requieren un mayor nivel cognitivo. Así, cuando su clase hace un ejercicio de deletrear, Rachel puede ir al ordenador y trabajar conceptos de “parar y seguir” o “arriba y abajo”. También trabaja la destreza manual, haciendo abalorios con bolitas, poniéndolas juntas, separándolas. También tiene unas clavijas de colores, de forma que puede hacer formas de flores colocando piezas encima. La pauta de logopedia para Rachel ha avanzado desde la formación de palabras habladas a encontrar correspondencias con fotos y un rango amplio de actividades, siendo capaz de señalar y expresar con mayor facilidad sus deseos. Su monitora ha hecho también un panel con fotos de todos sus compañeros de clase para que pueda ayudar a la hora de pasar lista por las mañanas. Puede coger y distribuir papeles, pero sólo le dan uno cada vez, porque puede tirarlos espontáneamente todos al suelo. Cuando muestra signos de cansancio o inquietud, hay una sala de actividades donde puede descansar, escuchar música, o quemar el exceso de energía saltando sobre una colchoneta o una pelota. En la escuela usan objetos que ella pueda agarrar en vez de dibujos o fotos, por ejemplo, para enseñarnos el color azul, coge una gran taza azul. También le hacen usar palabras en vez de fotos para la comunicación, intentando preservar el lenguaje que tiene. También ha aprendido algunas palabras. Y comienza a parlotear de nuevo.

*“El respeto a la fragilidad y la importancia de la vida individual  
sigue siendo el sello del hombre educado”*

NORMAN COUSINS

RETT  
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA

# Sistema Nervioso

PARA COMPRENDER EL SR es necesario comprender el sistema nervioso, que es el centro que regula la información y los mensajes del cuerpo. El sistema nervioso está constituido por 3 partes: el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), el sistema nervioso periférico y el sistema autónomo. Cada parte controla ciertos aspectos de la conducta y afecta a cómo percibimos el mundo.



*"En la vida,  
no hay  
que temer a nada,  
sólo hay  
que comprenderlo"*

MARIE CURIE

## EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) se empieza a formar en la tercera semana de gestación, constituyendo las 3 regiones básicas del cerebro: los hemisferios cerebrales, el troncoencéfalo y el cerebelo. Los hemisferios cerebrales están situados en la parte superior del troncoencéfalo, y el cerebelo se encuentra detrás del mismo. El cerebelo aún es inmaduro en el momento del nacimiento. Hacia el cuarto mes de embarazo, el cerebro, a pesar de ser pequeño, ya se parece mucho estructuralmente a cómo será en el momento del nacimiento, pero cambios muy dinámicos empiezan ya a tener lugar en las estructuras de las células cerebrales.

Las células nerviosas, llamadas *neuronas*, constituyen la estructura del sistema nervioso. Cada neurona tiene un cuerpo celular que contiene un *núcleo*, y un material celular llamado *citoplasma*. Cada neurona tiene una sola fibra larga que se extiende desde el cuerpo celular, llamado *axón*, y muchas ramas más cortas como extremidades conocidas como *dendritas*. Los axones transportan los impulsos desde el cuerpo neuronal, mientras que las dendritas reciben impulsos de otras neuronas y los transmiten al cuerpo neuronal.

Las células nerviosas de los hemisferios cerebrales maduros están organizadas en 6 capas. El número y complejidad de estos sustratos aumenta conforme crece el cerebro. Los cuerpos de las células nerviosas migran desde la capa más inferior hacia la superficie, y expanden sus proyecciones conforme se trasladan. Si los cuerpos de estas células nerviosas no se desplazan en el momento adecuado y establecen las conexiones con otras neuronas, el resultado puede ser un retraso en el neurodesarrollo o un neurodesarrollo anormal.

En el cerebro y la médula espinal se diferencian dos regiones diferentes. La *sustancia gris* contiene grupos de cuerpos de células nerviosas y sus dendritas, y presenta un color grisáceo. La *sustancia blanca* está constituida por axones recubiertos de un material aislante llamado *mielina*. Esta cubierta de mielina se forma principalmente después del nacimiento y favorece la rápida conducción de los impulsos nerviosos. Las dendritas también aumentan en número y complejidad durante los 2 primeros años de vida.

La *señal neuronal* es transmitida de una neurona a la siguiente a través de un espacio o sinapsis. El axón de una neurona está casi tocando la dendrita o el cuerpo celular de otra neurona, pero hay un espacio que debe cruzar, como si necesitara un puente. Este puente se consigue mediante la liberación de sustancias químicas llamadas *neurotransmisores*. Una neurona puede liberar uno o más de estos neurotransmisores, y diferentes neuronas pueden liberar diferentes neurotransmisores. Los neurotransmisores se almacenan en paquetes llamados vesículas, que se liberan en el espacio sináptico cuando una neurona está suficientemente excitada, cuando una señal eléctrica llamada potencial de acción alcanza el terminal axonal.

Los neurotransmisores pueden ser *excitadores* (por ejemplo, glutamato) o *inhibidores* (por ejemplo, GABA, glicina) para otras neuronas o tener efectos directos sobre músculos, glándu-

## Sistema Nervioso

las, órganos y vasos sanguíneos (por ejemplo, acetilcolina, dopamina, noradrenalina). Los efectos del neurotransmisor están mediados por receptores específicos en el otro extremo de la sinapsis, en la neurona o célula receptora. Un receptor puede tener varios subtipos, por lo que un neurotransmisor como la acetilcolina puede tener muy distintas acciones en diferentes lugares dependiendo del subtipo de receptor al que se una. Estas sustancias químicas se encuentran almacenadas en paquetes en el extremo final del axón, llamado *membrana presináptica*.

Cuando son estimulados mediante un potencial de membrana, los paquetes se abren y liberan las sustancias, que entonces cruzan el espacio sináptico, donde estimulan a la neurona receptora a través de su *receptor postsináptico*.

El cerebro y la médula espinal constituyen el sistema nervioso central. Todas las partes del cerebro trabajan juntas para conseguir realizar distintas funciones, pero cada uno tiene sus propias características y funciones específicas. El cerebro se puede dividir en tres regiones principales conocidas como cerebro *anterior, medio y posterior*.

El cerebro posterior comprende la parte superior de la médula espinal, el troncoencéfalo y el cerebelo. Controla las funciones corporales vitales, como el ritmo cardíaco o la respiración. El cerebro medio (mesencéfalo) se encuentra sobre el posterior, y controla algunas acciones y movimientos reflejos. El cerebro anterior consiste en el diencéfalo y las estructuras adyacentes a él. Es la parte más grande y más desarrollada del cerebro humano.

### CEREBRO

CUANDO LA GENTE VE DIBUJOS DE UN CEREBRO, suelen fijarse en el diencéfalo. Está situado sobre el troncoencéfalo y es la fuente de actividades intelectuales, como la memoria, la imaginación, la planificación y el pensamiento. El diencéfalo es la parte más grande del SNC y consiste en dos partes unidas en el centro por un tejido duro llamado *cuerpo calloso*. Aunque el cerebro se divide en dos mitades, estas dos partes (hemisferios) se comunican entre sí. Los dos hemisferios se parecen mucho, pero, las funciones que controlan son distintas. Por ejemplo, el hemisferio izquierdo controla la capacidad de formar palabras, mientras que el derecho parece controlar razonamientos abstractos. Ambos hemisferios están divididos en cuatro lóbulos.

El *lóbulo frontal* está situado en el tercio anterior del hemisferio. Participa en los movimientos musculares voluntarios y en habilidades que requieran memoria. El *área de Broca*, situada en el lóbulo frontal izquierdo, permite transformar los pensamientos en palabras. El *lóbulo occipital* está en el cuarto posterior de cada hemisferio. Procesa las imágenes que llegan a través de los ojos y relaciona esta información con las imágenes almacenadas en la memoria, y después las pasa al *lóbulo parietal*. El lóbulo parietal se sitúa en la mitad superior del cerebro. Integra estímulos sensitivos, como la visión, la audición, el tacto, el dolor, el olfato, y la temperatura para que puedan ser interpretadas. El *lóbulo temporal* ocupa el área de la mitad inferior del cerebro. Su función principal es la de regular la comunicación y las sensaciones, mientras que otras partes de este lóbulo integran recuerdos y sensaciones de gusto, sonidos, vista y tacto.

En etapas tempranas de la gestación la superficie del cerebro es lisa, pero conforme crece el cerebro aparecen los surcos. En el momento del nacimiento, la superficie se ha vuelto arrugada, con surcos (*sulci*) y zonas elevadas (*gyri*). La región del cerebro que está justo debajo de la superficie se llama *córtex cerebral*. Está formado en su mayor parte por cuerpos de células nerviosas, o sustancia gris. El córtex es gris porque los nervios en esta área no tienen el aislante que hace que parezcan blancas la mayor parte de las áreas cerebrales. Los pliegues del cerebro aumentan la superficie y la cantidad de información que puede ser procesada. Justo por debajo de la sustancia gris se encuentran las fibras nerviosas o sustancia blanca. El córtex cerebral es el área donde el cerebro controla el movimiento y el pensamiento, y puede regular algunos efectos del troncoencéfalo.

Otras estructuras que se encuentran en mayor profundidad en el cerebro y ocultas a simple vista controlan emociones, percepciones, respuestas, y el movimiento muscular integrado. El *hipotálamo* contiene varios centros importantes que controlan la temperatura corporal, la sed,

## Sistema Nervioso

el hambre y la ingesta, el balance hídrico y la función sexual, la actividad emocional y el sueño. El *tálamo* es regulador de la información entre la médula espinal y el cerebro. El *hipocampo* envía recuerdos a las áreas apropiadas de los hemisferios cerebrales para su almacenamiento y posterior recuperación. Los movimientos involuntarios, como distonía o corea, son el resultado de una disfunción en los *ganglios basales*. Además de los ganglios basales, el *laberinto*, en el oído interno, y el cerebelo también participan en los movimientos. Estas partes, actuando juntas, realizan una serie de comprobaciones y ajustes para las actividades motrices y el equilibrio.

### CEREBELO

EL CEREBELO SE ENCUENTRA JUSTO DEBAJO DE LOS HEMISFERIOS CEREBRALES, y se sitúa por detrás del tronco cerebral. Coordina la acción de los músculos voluntarios, permitiendo que los movimientos sean suaves y precisos. El cerebelo coordina los movimientos aprendidos. Cuando el cerebelo no funciona adecuadamente, aparece una ataxia, que consiste en movimientos bruscos y descoordinados.

### TRONCOENCÉFALO

EL TRONCOENCÉFALO (MÉDULA, PUENTE Y MESENCÉFALO) conecta los dos hemisferios cerebrales con la médula espinal. Contiene nervios craneales que regulan funciones importantes del organismo, como la respiración, el ritmo cardíaco, la deglución, el sueño, la movilidad del intestino y de la vejiga, la circulación, el gusto, la salivación, la sensibilidad al dolor, la visión y la audición, la expresión facial, los movimientos de los ojos y la lengua. La disfunción del troncoencéfalo puede ocasionar problemas en cualquiera de estas áreas.

### MÉDULA ESPINAL

LA MÉDULA ESPINAL SE EXTIENDE DESDE EL TRONCOENCÉFALO hacia la parte inferior en una estructura cilíndrica, que está envuelta en tres capas que la rodean llamadas *meninges* (*piamadre*, *aracnoides* y *duramadre*). El área cervical (en el cuello) y la lumbar (parte baja de la espalda) son más anchas, permitiendo la salida de las fibras de los nervios periféricos desde la médula espinal para llegar a los brazos, piernas y órganos del cuerpo. Si se lesiona la médula espinal, los mensajes motores y sensitivos se interrumpen, resultando en una pérdida de la sensación y del movimiento.

### LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO SE REPRESENTA COMO LCR. Es un líquido claro como agua de cristal de roca que rodea y protege la médula espinal y el cerebro y circula a través de los cuatro ventrículos cerebrales. Previene los cambios bruscos de presión en el cerebro, y está en circulación constante.

### SISTEMAS MOTORES

PARA QUE TENGA LUGAR EL MOVIMIENTO CONSCIENTE, LOS IMPULSOS NERVIOSOS han de ser transmitidos por medio del tracto piramidal desde el córtex motor hasta las neuronas motoras en el troncoencéfalo o la médula espinal. Las neuronas motoras proyectan entonces comunicaciones hacia los músculos a través de los nervios craneales y los nervios espinales. Esta *vía motora* implica sólo a dos tipos de neuronas (neuronas del tracto piramidal y neuronas motoras o motoneuronas), y se llama *haz directo*. La función motriz eficaz requiere no sólo la activación de este haz motor directo, sino también la preparación de los músculos para la actividad, la coordinación dentro de cada músculo y entre los distintos músculos, y la integración de la actividad sensorial y motriz. Esto implica a varios haces motores "indirectos" y estructuras cerebrales que incluyen el cerebelo, los ganglios basales y el *núcleo rojo*. En el SR parece haber una falta de activación eficaz del haz directo, así como una menor eficacia en la integración y coordinación sensorio-motriz.

## Sistema Nervioso

### SISTEMAS SENSORIALES

LOS SISTEMAS SENSORIALES APORTAN AL CEREBRO INFORMACIÓN sobre el medio externo. La médula espinal y los nervios craneales transportan información desde los receptores externos de modalidades como el tacto, el dolor, la posición de las articulaciones, el tono muscular, así como sentidos especiales (por ejemplo, vista, oído, gusto, olfato, equilibrio) en el sistema nervioso central. La información sensorial es procesada, y usada para algunas respuestas reflejas, o en la integración sensorio-motriz, y cuando llega al córtex sensorial alcanza nuestra conciencia.

### EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO CONTROLA las funciones automáticas del organismo, como el ritmo cardíaco y las funciones respiratoria, digestiva, endocrina, urinaria y reproductiva. Los impulsos nerviosos comienzan en el troncoencéfalo o en la médula espinal y se prolongan hasta los órganos. En el SR, muchas de las funciones reguladas por el sistema nervioso autónomo están controladas de forma anormal, irregular o errática, como ocurre con la respiración, el sueño, la salivación, el ritmo cardíaco, la deglución, la movilidad intestinal y el control vasomotor. Estos problemas se tratarán con profundidad en el capítulo del cuidado diario.

El sistema autónomo es importante en la situación conocida como respuesta de “luchar o volar”\*. Cuando estamos asustados, diversas respuestas fisiológicas (normales) se manifiestan a la vez. El corazón se acelera, se eleva la presión arterial, se dilatan las pupilas, los bronquiolos de los pulmones se expanden y la función del sistema digestivo casi se interrumpe por completo, al redirigirse la sangre hacia el cerebro y los músculos, permitiéndonos reaccionar a la situación.

Las actividades del corazón y los pulmones están influidas por las células nerviosas del troncoencéfalo. Forman parte del sistema nervioso autónomo, que regula el tracto digestivo y los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. El sistema nervioso autónomo está formado a su vez por dos sistemas. El *sistema nervioso simpático* aumenta la presión sanguínea y el ritmo cardíaco (pulso), para afrontar situaciones de riesgo bruscas. Cuando se estimula el sistema simpático, nos exaltamos, nos ponemos rojos, alerta, preparados para “luchar o volar”. Al mismo tiempo, el *sistema nervioso parasimpático* actúa como un freno natural para evitar los efectos excesivos del sistema simpático.

### EL CEREBRO EN EL SÍNDROME DE RETT

EL CEREBRO EN EL SR HA SIDO ESTUDIADO mediante distintas técnicas, incluyendo estudios de imagen: TC, RM, PET, ecografía, medidas de flujo cerebral; estudios neurofisiológicos: EEG, potenciales evocados, visuales, motores y auditivos; estudios neuropatológicos clásicos: microscopía óptica y electrónica, inmunocitoquímica; estudios neuroquímicos: espectroscopía de masas, auto-radiografía de tejidos, y Western blott. La función cerebral ha sido analizada, usando evaluaciones neuropsicológicas y analizando vídeos caseros. Se ha considerado la morfología, la química y la función del cerebro de las niñas con SR en función de su evolución en el tiempo y no en relación con los cerebros de niños no-Rett. A través de una combinación de todas estas informaciones, se ha desarrollado un concepto sobre el cerebro de los pacientes con SR:

\* En inglés “fight or flight”.



## Sistema Nervioso

*El proceso patológico en el Síndrome de Rett es un fallo de la maduración neuronal, implicando aspectos estructurales, químicos y funcionales de la maduración. En el síndrome de Rett Clásico hay signos de la enfermedad sutiles, aunque inespecíficos en el nacimiento, que se vuelven más reconocibles conforme la niña alcanza momentos de desarrollo cerebral crítico. Algunas regiones cerebrales parecen estar implicadas de forma selectiva.*

### CADURACIÓN NEURONAL

LOS SISTEMAS NERVIOSOS PERIFÉRICO, CENTRAL Y AUTONÓMICO derivan de las células madre neuronales. Estas células, reguladas por grupos de genes específicos, sufren procesos de diferenciación hacia tipos celulares específicos, migran hacia regiones cerebrales preestablecidas y maduran hacia los tipos de neuronas que se requieren en función de su posición y su función en el sistema nervioso. Una neurona madura en su estructura desarrollando un citoesqueleto, un axón, y unas dendritas con ramificaciones. La maduración funcional de cada neurona se consigue a través del contacto sináptico del axón y las dendritas con los de otras neuronas. El contacto sináptico es esencial para la normal continuidad del desarrollo y funciones neuronales.

En el SR, hay evidencia de que algunas neuronas en muchas áreas cerebrales no maduran completamente. Hay una deficiencia de proteínas asociadas con la maduración del citoesqueleto; hay un número reducido de ramas dendríticas; los lugares para el contacto sináptico (*espinas*) son más escasos; las neuronas son pequeñas, y presentan reacciones neuroquímicas celulares anormales (posiblemente inmaduras).

Esta población de neuronas inmaduras constituye un cerebro pequeño con un profundo déficit funcional que refleja una inmadurez neuronal.

El cerebro de las niñas con SR es un 30% más pequeño de lo normal (para su edad y peso), y no disminuye en volumen con la edad. En el SR, no se han identificado procesos similares a los asociados frecuentemente a enfermedades neurológicas graves. Estos incluyen las malformaciones del desarrollo cerebral, las enfermedades de depósito, las enfermedades desmielinizantes, procesos inflamatorios o neoplásicos, y enfermedades degenerativas.

Hay un aumento de la densidad de la agrupación celular. Esto significa que los cuerpos celulares de las neuronas están más juntos que en los cerebros de niños no-Rett. Las neuronas (células del cerebro) son de menor tamaño y tienen menos ramas en sus procesos dendríticos.

La sustancia gris del córtex está formada por columnas de neuronas con sus procesos. Estas mini-columnas son más pequeñas en el SR.

El número de sinapsis (conexión entre neuronas) en el SR es aproximadamente la mitad que el de un cerebro normal.

### ANOMALÍAS Y SIGNOS CLÍNICOS EN EL SR

ALTERACIONES EN MÚLTIPLES ÁREAS DEL CEREBRO pueden influir en los siguientes síntomas clínicos:

**Lóbulo frontal:** el flujo cerebral está reducido y se parece al de un niño de 7 semanas de edad. Las dendritas de las neuronas piramidales son más escasas. Esta región cerebral está implicada en el humor y las emociones.

**Núcleo caudado:** es más pequeño de lo normal. Está implicado en el movimiento.

**Lóbulo temporal (sistema límbico):** hay un número menor de dendritas en algunos *gyri* del lóbulo temporal. Está implicado en la memoria, el aprendizaje, las emociones y el comportamiento.

**Cerebelo:** Con la edad aparece cierta atrofia cerebelosa inespecífica. El cerebelo interviene en el equilibrio, el control fino del movimiento y la memoria motriz.

## *Sistema Nervioso*

**Hipocampo:** hay una disminución del tamaño neuronal y un aumento de la densidad de agrupamiento. Es necesario para procesar la información.

**Sustancia negra:** muestra una reducción de la neuromelamina en neuronas seleccionadas, interviene en la regulación del movimiento.

**Troncoencéfalo:** hay evidencia de una inmadurez química y funcional en el troncoencéfalo que afecta al sistema nervioso autónomo, alterando el sueño, la salivación, la respiración, el ritmo cardíaco, la deglución, la movilidad intestinal, la circulación sanguínea en las manos y los pies y la sensibilidad al dolor.

**Sistemas de neurotransmisores:** muchos sistemas de neurotransmisores muestran alteraciones respecto a la normalidad; 1) dopamina, necesaria en las áreas del cerebro que se encargan del movimiento y el pensamiento crítico; 2) acetilcolina, necesaria para la memoria, el conocimiento, y el control del movimiento; 3) glutamato, necesario para la plasticidad cerebral y la comunicación excitatoria. Alteraciones de glutamato pueden estar asociadas a convulsiones y muerte celular; 4) sustancia P, necesaria para el reconocimiento del dolor y la regulación de la función del troncoencéfalo; 5) serotonina, esencial para el desarrollo cerebral temprano y para el funcionamiento de muchos centros de control autonómico.

**Sistema olfativo:** este sistema normalmente sigue madurando durante la vida. Se ha identificado un retraso en la maduración neuronal en ciertos estudios del epitelio del receptor olfativo.

**Genética:** el *MECP2* es uno de los genes implicados en el proceso de la maduración neuronal. Está alterado en gran parte de los casos de SR, y en el SR clásico (en el que hay una inactivación randomizada\* del cromosoma X) la mitad de las neuronas contiene un *MECP2* mutado, y la otra mitad contiene un *MECP2* normal. Las neuronas con una mutación en *MECP2* no maduran completamente y hay evidencia de que las neuronas con el gen no-mutado también se desarrollan de forma anormal, afectadas por la población de neuronas inmaduras anormales. El cerebro en el SR es el complejo resultado de este proceso de maduración neuronal inmadura, y este es el proceso que debe ser definido a partir de ahora, para que se pueda planear un tratamiento. Más información en los capítulos de genética e investigación.

*"Nuestro sistema nervioso no es sólo ficción, es parte de nuestro cuerpo físico y nuestra alma existe en el espacio y dentro de nosotros"*

BORIS PASTERNAK

\* Randomizada, distribuida de una forma aleatoria, al azar.

# Genética

ESTE CAPÍTULO PROPORCIONA INFORMACIÓN BÁSICA SOBRE EL ADN, los genes, la genética y los caracteres heredados para ayudar a entender los descubrimientos científicos tratados posteriormente. Para aquellos que quieran profundizar más en este tema, recomendamos "DNA from the Beginning" (ADN desde el principio) en [www.dnafb.org/dnafb](http://www.dnafb.org/dnafb) como un estupendo punto de partida (página web en inglés).

Mucha gente se siente intimidada al empezar a aprender o volver a familiarizarse con este tipo de conceptos científicos. Mientras que un "curso de nivel avanzado" puede resultar bastante complejo, las bases son claras y más sencillas que las reglas de un idioma. Esto se debe a que las "reglas" de la biología tienen muchas menos excepciones que las "reglas" de un idioma. Tomemos como ejemplo los verbos irregulares de la lengua castellana. Como explicas a un estudiante de español que la primera persona del presente del indicativo del verbo ver termina en -o (yo veo), mientras que el verbo ser es irregular (yo soy). Si como castellano parlante utiliza correctamente a diario este tipo de "reglas", entonces, entender las normas de la biología no le resultará complicado.

Entender las reglas básicas de la biología y la genética ayudará a valorar los muchos avances que se han llevado a cabo en la investigación. Estas mismas reglas son en las que se basan los científicos para entender como el Síndrome de Rett provoca diferencias en el comportamiento ordinario y predecible del ADN, los genes, cromosomas y células.



*"A la biología  
le quedan al menos  
50 años  
interesantes"*

JAMES D. WATSON

## ÁCIDO DESOXIRIBONUCLEICO (ADN)

EL ADN ES LA SUSTANCIA ORGÁNICA que determina las características individuales y únicas de todo ser vivo, desde las manzanas a las cebras, y de todo ser vivo entremedias. Esta exclusividad está determinada por la distribución de cuatro bloques básicos, llamados bases. Estas bases se llaman: Adenina, Guanina, Citosina y Timina, o A, G, C y T de forma abreviada. Las bases encajan de una manera determinada, y solamente de esa forma, de manera equivalente a como una llave específica encaja en una cerradura concreta. En todos los seres vivos encontrados hasta la fecha, las bases del ADN se unen. La forma del ADN se puede esquematizar como si fuera una escalera. Las bases forman los peldaños y los extremos de la escalera son azúcar y fosfato unidos que girados dan lugar a la famosa forma de doble hélice que reside en toda célula de todo ser vivo. La única manera en la que los peldaños permanecen unidos son con la pareja de bases AT/TA y GC/CG, de igual manera que no puedes encajar piezas de un puzzle que se suponen que no van juntas.

El ADN se encuentra en toda célula nucleada. En humanos, la molécula de ADN tiene una longitud de tres mil millones de pares de bases, y esta larga fuente de información es exactamente la misma en cada una de los treinta billones de células que están activas en el cuerpo de una persona en cualquier momento. Esta larga fuente de información contiene las instrucciones para construir un ser humano, las enzimas y proteínas que contiene, el color del pelo, la capacidad para ganar o perder peso. Todo esto está influenciado por las instrucciones contenidas en el ADN. Estas instrucciones se llaman genoma.

**Nota:** A pesar de lo dicho en este apartado, consideramos que es un tema de difícil comprensión. Queremos resaltar la importancia del descubrimiento del gen *MECP2* y las nuevas investigaciones.

## Genética

Si la información del genoma humano contenida en los tres mil millones de pares de bases se imprimieran en tamaño y tipo de letra estándar, nos encontraríamos con un libro de más de dos metros de grosor. Esto representa la cantidad de información necesaria para hacer un ser humano.

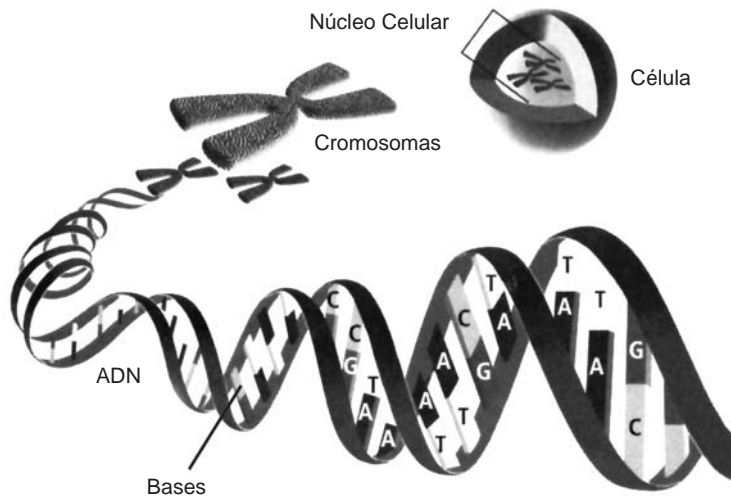


Ilustración: Dr. John Butler

*El ADN en la célula*

Es una doctrina científica que dos personas no pueden compartir la misma distribución de su molécula de ADN (donde se encuentra exactamente un par A/T sobre un par T/A a continuación de tres juegos de G/C, etc.) excepto, quizás, gemelos idénticos. Pero también es un dogma científico que la distribución del ADN coincide en un 99.9% de las bases de cualquier persona del mundo. ¿Como pueden ser estos dos axiomas verdad? La respuesta se encuentra en los números. ¿Qué queda de 99.9%? ¡Esa décima parte de un uno por ciento de tres mil millones de pares de bases son 3 millones! Así que hay tres millones de sitios en cada ADN de cada individuo que permite las diferencias, mientras que el otro 99.9% se conserva igual para todos los seres humanos.

Sobretudo, la biología es un proceso muy conservativo. Cada persona tiene que tener el código para producir las proteínas y las enzimas que funcionen correctamente o se producirán consecuencias significativas, pero también hay sitio para la variabilidad. Hay caracteres visibles que nos distinguen (variación fenotípica) como el color del pelo, los ojos y la piel, la textura del pelo, la altura y el peso y otros caracteres que nos distinguen genéticamente (variación genotípica), como el grupo sanguíneo ABO, el factor Rh, y los anticuerpos en el trasplante de órganos. Son los tres millones de sitios que permiten esta variabilidad intercalada entre los 2.997.000.000 de bases, pequeñas piezas aquí y allá a lo largo de la escalera de AND, lo que permite que los dos axiomas sean verdad.

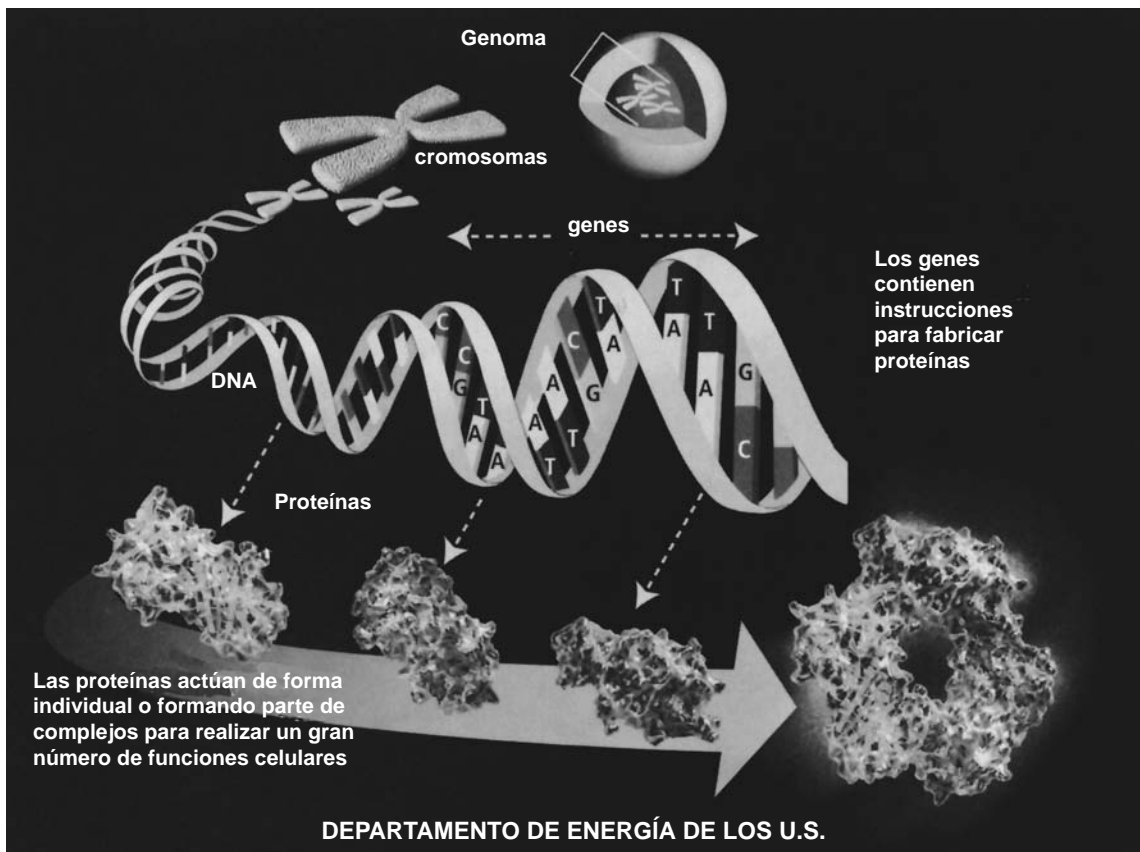
### GENES Y CROMOSOMAS

LAS CÉLULAS DE LOS SERES HUMANOS CONTIENEN LAS INSTRUCCIONES DE ADN en un juego de 23 pares de cromosomas, la mitad de los cuales provienen del óvulo de la madre y la otra mitad provienen del espermatozoide del padre. Los cromosomas son distintos en forma

## Genética

y tamaño, pero todos están formados por ADN, empaquetado con algunas proteínas histonas y no-histonas ("pegamento" biológico) de una forma determinada en cada uno de los 46 cromosomas que forman las 23 parejas, como un juego de herramientas en una tienda de bricolaje, cada una en la posición adecuada para ser utilizada cuando sea necesario. Tomemos como ejemplo el fragmento de ADN que contiene las instrucciones para la proteína hemoglobina, necesaria para transportar el oxígeno en la sangre.

Antes de nacer, hay una hemoglobina fetal que abastece de oxígeno al feto en la placenta. Una vez que nace el bebé, el tipo de hemoglobina que se necesita es distinto. La hemoglobina fetal desaparece y es sustituida por una hemoglobina de transición. Mientras el bebé se aclimata a la vida en la tierra, una forma madura de hemoglobina es necesaria y la forma transitoria desaparece mientras la hemoglobina madura ocupa su lugar. Cada forma de hemoglobina está codificada por regiones diferentes a lo largo de los tres mil millones de pares de bases del genoma de ADN. Cada fragmento de ADN que codifica para un carácter distinto es lo que se llama *gen*.



Cada célula nucleada del cuerpo contiene los 46 cromosomas, en juegos de 23 pares, con la excepción del óvulo y el espermatozoide, que son especiales. Estas células han pasado por una división especial por la que terminan con sólo una copia de cada cromosoma en cada célula. En lugar del juego de parejas de cromosomas que contienen el resto de células del cuerpo. De esta forma cuando el óvulo y el espermatozoide se unen para formar un feto no incrementan el número de cromosomas de este nuevo ser humano. (Queremos obtener  $23 + 23 = 46$ ). Cada individuo, de esta forma, hereda una copia de cada cromosoma, y por consiguiente, una copia

## Genética

de cada gen, de cada uno de los padres. La razón por la que los hijos se parecen a los padres sin ser clones de ellos o sus hermanos es por la forma en la que los 23 pares de cromosomas se han “repartido” en el momento de la fecundación. Cada uno tiene su “mano” única de 46 cromosomas. Hay que recordar que cada cromosoma contiene un gran número de genes, por lo que es responsable de un gran número de caracteres.

Hablando en el sentido genético, tener un hijo es como jugar a las cartas, sólo que la baraja es un poco distinta que la estándar formada por 52 cartas y cuatro palos distintos. Para este juego, los dos padres tienen cada uno una baraja especial, con parejas de cartas de los números del 1 al 22, con la madre teniendo 2 reinas y el padre teniendo un rey y una reina en su pareja número 23 de su baraja, para formar una baraja con un total de 46 cartas necesarias para jugar (véase la ilustración). En el gran juego de cartas de la vida, cada padre ha de dar una carta de cada pareja en cada “mano” que se juegue (cada vez que se tiene un hijo), pero cada una de las parejas puede ser diferente cada vez que juegas una “mano”.

### CROMOSOMAS X E Y

EL PAR ESPECIAL DE CROMOSOMAS que determina el género se llaman X e Y. Para el género femenino, tanto el espermatozoide como el óvulo lleva un cromosoma X (y así la mujer tiene dos cromosomas XX). Para el género masculino, el espermatozoide lleva un cromosoma Y, y el óvulo un cromosoma X (y así el hombre tiene el genotipo XY). Los cromosomas X son muy distintos de los cromosomas Y. Son grandes, y contienen miles de genes. Los cromosomas Y son alrededor de un cuarto del tamaño de los cromosomas X.

#### El gran juego de cartas de la vida

mano de la madre	mano del padre	hijo
1♥ 1♦	1♥ 1♣	1♦ 1♣
2♦ 2♦	2♦ 2♣	2♦ 2♦
3♥ 3♣	3♣ 3♣	3♣ 3♥
4♣ 4♦	4♣ 4♣	4♦ 4♣
5♥ 5♣	5♥ 5♣	5♣ 5♣
6♣ 6♦	6♥ 6♥	6♣ 6♥
7♣ 7♣	7♥ 7♦	7♣ 7♦
8♥ 8♦	8♦ 8♦	8♥ 8♦
9♣ 9♦	9♣ 9♣	9♣ 9♣
10♣ 10♣	10♥ 10♥	10♣ 10♥
11♣ 11♦	11♦ 11♣	11♣ 11♣
12♣ 12♣	12♣ 12♥	12♣ 12♥
13♦ 13♣	13♦ 13♣	13♦ 13♣
14♦ 14♦	14♣ 14♥	14♦ 14♣
15♣ 15♥	15♣ 15♥	15♣ 15♥
16♣ 16♣	16♣ 16♥	16♣ 16♥
17♥ 17♥	17♣ 17♣	17♥ 17♣
18♦ 18♣	18♣ 18♦	18♦ 18♦
19♣ 19♣	19♦ 19♥	19♣ 19♦
20♥ 20♥	20♦ 20♣	20♥ 20♣
21♣ 21♦	21♣ 21♥	21♦ 21♥
22♣ 22♦	22♣ 22♦	22♦ 22♦
Q♣ Q♥	Q♦ K♣	Q♥ Q♦

¡Es una niña!

## Genética

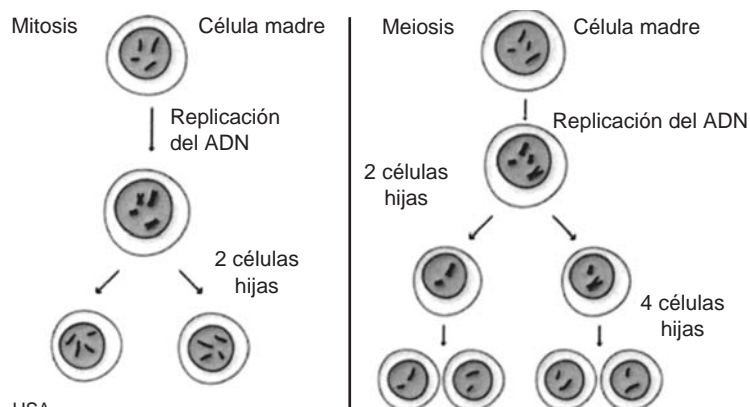
## INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X Y SU GRAVEDAD

PARA QUE LAS MUJERES NO TERMINEN CON DOS COPIAS "ACTIVAS" de todos sus genes de los cromosomas X, una se inactiva en cada célula. Un cromosoma extra puede causar tantos problemas como la falta de información, como en el caso del Síndrome de Down, donde un cromosoma 21 extra causa un gran número de problemas médicos y cognitivos. La naturaleza ha encontrado una manera para prevenir que las mujeres tengan demasiada información de su doble dosis de cromosomas X. Poco después de la fecundación del óvulo por el espermatozoide, cuando sólo hay unas mil células, cada célula "decide" inactivar uno de los dos cromosomas X. En muchos casos, es un suceso aleatorio. Para las mujeres, cada una con dos copias del cromosoma X en cada célula, esto significa que en algunas células se inactivará el cromosoma X proveniente de la madre, mientras que en otras células el cromosoma X proveniente del padre será el que esté inactivado.

Mientras estas células continúan dividiéndose y dando lugar a nuevas células, solo el cromosoma X activo en esa línea celular es usado por la siguiente generación de células. No activan la otra copia otra vez.

El color del pelaje de los gatos nos proporciona un excelente ejemplo de cómo la inactivación del cromosoma provoca cambios de patrones que podemos ver. Para los gatos, el color del pelaje está codificado por varios genes situados en el cromosoma X. Sólo gatos hembra pueden ser gatos carey o calicó, porque sólo las hembras tienen dos copias del cromosoma X (gatos machos tricolores son el resultado de un error genético y tienen el genotipo XXY, por lo que son estériles, ver a continuación). Las manchas de tres tipos diferentes de color de pelo en un gato carey o calicó se debe a que diferentes células tienen inactivación aleatoria de su cromosoma X heredada del padre o de la madre. Pero como el azar determina cual de las dos copias será inactivada en cada célula, los gatos carey o calicó tienen la "suerte" de tener líneas celulares de cada uno de los tres colores posibles. Como los machos sólo tienen un cromosoma X, este se encuentra activo en todas sus células, por lo que su color de pelo está distribuido uniformemente. O bien un color o un juego de rayas, pero no las manchas o moteado que se ve en los gatos carey o calicó.

El fenómeno de la inactivación del cromosoma X se conoce desde hace tiempo. El proceso ocurre en estadios tempranos del desarrollo embrionario y se considera un suceso aleatorio. Si, de todas formas, uno de los cromosomas X contienen un gen que tiene una mutación o cambio que interfiere con la función normal o la división celular si ese cromosoma X está activo, estas células son seleccionadas negativamente durante el desarrollo. Como resultado, los tejidos estarán formados principalmente por células en las cuales un cromosoma X está inactivado preferentemente. Esto recibe el nombre de inactivación dirigida del cromosoma X. Alrededor de un 10 por cien de las mujeres tienen inactivación del cromosoma X no aleatoria (dirigida).



## Genética

Estos términos son utilizados para describir los patrones de inactivación del cromosoma X en mujeres portadoras de genes mutados del cromosoma X. Si una mujer tiene un cromosoma X asociado a una mutación recesiva, entonces por lo general no tiene síntomas de enfermedad. La excepción a esto ocurre si tiene inactivada la copia normal del gen en la mayoría de células de su cuerpo, esto es un ejemplo de *inactivación desafortunada*. El suceso contrario es la *inactivación afortunada* y generalmente se produce en el cromosoma X, ligado a alteraciones dominantes cuando una portadora de la mutación se prevé que tenga síntomas, pero no los tiene. En el caso de inactivación afortunada, se produce una inactivación fortuita del cromosoma X portador de la mutación dejando la copia normal para realizar la función.

### CARACTERES DOMINANTES Y RECESIVOS

LOS CROMOSOMAS X E Y SON DENOMINADOS como *cromosomas sexuales*. El resto de cromosomas se llaman *autosomas*. *Caracteres dominantes* son aquellos que muestran síntomas cuando sólo uno de las dos pares de cromosomas tiene un cambio o mutación en un gen en particular. Los *caracteres recesivos* necesitan ambos genes del par de cromosomas para que se vean los síntomas. Para las enfermedades dominantes, sólo uno de los padres es portador de la mutación, y generalmente se puede ver porque afecta al desarrollo paterno igual que al del niño portador. Para las enfermedades recesivas, los padres son portadores silenciosos porque sólo una copia normal del gen es suficiente para no tener síntomas.

Para desórdenes causados por genes localizados en el cromosoma X, la cosa se complica. Dominante y recesivo depende de si una mujer portadora de la mutación en el gen (en una copia del cromosoma X) tiene síntomas (dominante) o no (recesivo). Un punto clave de ambos casos es que los desórdenes recesivos ligados al cromosoma X tienden a producir un mayor número de hombres afectados que de mujeres, mientras que los desórdenes dominantes ligados al cromosoma X se observan con mayor frecuencia en mujeres.

### DESÓRDENES DOMINANTES LIGADOS AL CROMOSOMA X

LOS DESÓRDENES DOMINANTES LIGADOS AL CROMOSOMA X SON BASTANTE INUSUALES. El Síndrome de Rett es uno de los más comunes dentro de las "enfermedades raras" con una frecuencia entre un 1/10.000 a un 1/25.000 en mujeres nacidas por año en el mundo. En otros desórdenes dominantes ligados al cromosoma X, la mutación es letal en varones. En algunos de estos desórdenes, los fetos varones están gravemente afectados, produciéndose abortos en estos casos. Se cree que el producto del gen es absolutamente necesario para el desarrollo temprano, de tal forma que si un varón sólo tiene la copia defectuosa, no puede desarrollarse con normalidad y se produce el aborto. Las mujeres tendrán algunas células con una copia activa normal, y otras células con una copia mutada activa (porque tienen dos cromosomas X).

### EL GEN DEL SÍNDROME DE RETT: *MECP2*

DURANTE AÑOS, HA HABIDO UN LARGO DEBATE sobre si el Síndrome de Rett era una enfermedad genética o no lo era. Esto se resolvió en 1999 cuando el gen causante del Síndrome de Rett fue identificado. Gracias en gran medida a las familias poco frecuentes con más de un caso de síndrome de Rett, la causa de la enfermedad se pudo rastrear hasta la mutación en un gen llamado "methyl CpG binding protein 2" (proteína 2 de unión a CpG metilado) comúnmente llamado *MECP2*.



## Genética

### ENCONTRANDO EL GEN

HA HABIDO MUCHOS AVANCES IMPORTANTES EN NUESTRA COMPRENSIÓN del Síndrome de Rett desde que fue identificado por primera vez como una enfermedad única con un origen común. La mayoría estaría de acuerdo en que el hallazgo principal fue el descubrimiento de la base genética del Síndrome de Rett en 1999 por el Dr. Ruthie Amir, que trabajaba en el laboratorio de la Dra. Huda Zoghbi en el Baylor College of Medicine en colaboración con la Dra. Uta Francke de la Universidad de Stanford. Es imposible destacar la importancia de descubrir la aguja genética en el pajar de más de tres mil millones de pares de bases de información que forman el contenido genético completo de una persona.

Imagina mirar al cielo por la noche lleno de estrellas, sabiendo que al menos una de ellas puede desvelarte los secretos del universo, pero sin saber por cual empezar, y dándote cuenta de que tendrás que mirar cada una de ellas de forma independiente antes de que encuentres la correcta. Esa es la situación en la que se encontraron los investigadores del Síndrome de Rett a mediados de los 90.

Se había convertido en un hecho evidente que el Síndrome de Rett tenía un origen *genético*. Pistas que aparecían con consistencia en algunas de las observaciones clínicas, como frotarse las manos, la deceleración del crecimiento de la cabeza en el comienzo del desarrollo, y el hecho de que se observaba casi exclusivamente en mujeres, todo esto apuntaban a alguna clase de causa genética en lugar de ser debido a algún "insecto" o "germen".

Pero el *modo de transmisión* permanecía desconocido. Simplemente no se comportaba como "un buen gen debería" en términos de ser transmitido de padres a hijos. En lugar de eso, parecía "aparecer" espontáneamente en familias sin casos previos de condiciones similares en generaciones previas o posteriores excepto en unos pocos casos.

Fueron precisamente esos pocos casos los que dieron a los científicos la oportunidad de reducir la galaxia y seleccionar aquellas estrellas que debían mirar. Debido a unas pocas familias donde el Síndrome de Rett se observó en más de un miembro, y con la colaboración activa de estas familias, los científicos pudieron utilizar las *Leyes mendelianas de la herencia* para poder rastrear a través de los mil millones de pares de bases de información que constituyen el genoma humano. Y como el Síndrome de Rett estaba claramente ligado al hecho de ser mujer, el lugar obvio por el que comenzar era el cromosoma X.

Un pequeño número de científicos habían hecho estudios a largo plazo para poder entender el Síndrome de Rett, invirtiendo más de una década de tiempo y esfuerzos en el estudio de la biología de la enfermedad. Basándose en todo lo que se conocía hasta el momento, la estrategia de la investigación consistía en hacer una lista de alrededor de doscientos genes de regiones más probables del cromosoma X, clonarlas y buscar sistemáticamente los genes candidatos que pudieran estar involucrados, mientras se eliminan aquellos cuya función hacia su papel raramente sospechoso. Clonar y caracterizar doscientos genes es una enorme tarea, y todo el mundo esperaba un hallazgo temprano antes que tardío. La región del cromosoma se delimitó bastante gracias al trabajo de la Dra. Carolyn Schanen, que estudió a la familia Woodcock. Los Woodcock tenían cuatro miembros de su familia afectados, y fue la primera vez que el Síndrome de Rett se observó en dos generaciones distintas de la misma familia.

En varios estudios de laboratorio, muestras de los pocos casos de Síndrome de Rett familiar (heredado) y en un veinticuatro por ciento de casos de Síndrome de Rett esporádico, se revelaron evidencias de diferencias en una pequeña área del gen que estudiaban en el brazo largo del cromosoma X (Xq28). Estudios posteriores mostraron numerosas diferencias detrás de los primeros hallazgos, pero incluso estos resultados preliminares fueron suficientes para demostrarlo. No había lugar a dudas. El gen llamado *MECP2* se había encontrado.

Es difícil describir el impacto que el descubrimiento tuvo en las familias que vivían con el Síndrome de Rett el 4 de Octubre de 1999. Los teléfonos no paraban de sonar, la gente lloraba y se reía a la vez, se abrazaban, bailaban y lloraban algo más. Porque como toda la comunidad

## Genética

científica creía, si sabes qué causa la enfermedad, y puedes entender como funciona, entonces, tarde o temprano, podrás averiguar como corregirlo. Encontrar el gen abrió el camino a todos los estudios biomédicos que estaban y están pendientes de realizarse. Esto permite una comprobación de la situación y proporciona un marco de pruebas que pueden ser repetidas y manipuladas hasta que lo desconocido se convierta en conocido. Los cimientos del conocimiento nos permitirán escalar la próxima montaña del descubrimiento.

### LOS PASOS SIGUIENTES

CONOCER LA CAUSA GENÉTICA CATAPULTÓ el estudio del Síndrome de Rett al siguiente nivel de investigación. Primero, se desarrolló un test que permitía expandir el diagnóstico a aquellos que estaban esperando, a veces incluso años, para conocer la causa de la enfermedad de sus hijos. Más del ochenta por ciento de esas pruebas mostraron una mutación en el gen *MECP2*, y pronto se encontraron múltiples sitios en el gen con alteraciones en distintos pacientes. Ahora sabemos que existen más de doscientas mutaciones identificadas en el gen *MECP2*, e incluso más están por ser identificadas, a medida que la sensibilidad de las pruebas a la mutación mejoran e incluyen más partes del ADN que constituye el gen. Encontrar esta gran variabilidad en las mutaciones del gen *MECP2*, comenzaba a explicar algunas de las diferencias en la severidad y expresión vistas en los pacientes con Síndrome de Rett. Más éxitos ocurrían en las investigaciones para entender la severidad cuando los investigadores comenzaron a comprobar el “grado de activación” del cromosoma X mutado en diferentes líneas celulares, y se encontró con que *la inactivación del cromosoma X* juega un papel importante en determinar el impacto de tener una mutación que lleva a tener el Síndrome de Rett.

La mayoría de nosotros esperábamos que la causa del Síndrome de Rett fuera debida a un único gen, ya que la ciencia ha tratado con éxito un gran número de enfermedades causadas por un único gen desde hace años.

Un ejemplo de esto es la Fenilcetonuria, donde niños nacidos con una mutación tienen bloqueada la capacidad de detoxificación de fenilalanina (un aminoácido necesario y que se encuentra de forma natural en muchas sustancias y alimentos) sufren daños neuronales, porque la sustancia se acumula en sus sistemas. Hace varias décadas se encontró que este resultado podía evitarse si la dieta de los niños afectados se monitorizaba, evitando comida que contuviera fenilalanina, y que la deficiencia podía ser identificada en el nacimiento por un sencillo análisis de sangre que ahora se realiza a todos los recién nacidos. Aunque es un único gen, *MECP2* ha demostrado ser un reto mucho mayor.

*Rezaba para que el gen del Síndrome de Rett fuera uno sencillo que se dejara arreglar y solucionara el problema. MECP2 no fue la respuesta a mi plegaria. Es complejo. Actúa de forma indirecta a través de otros genes.*

### COMO FUNCIONA MECP2

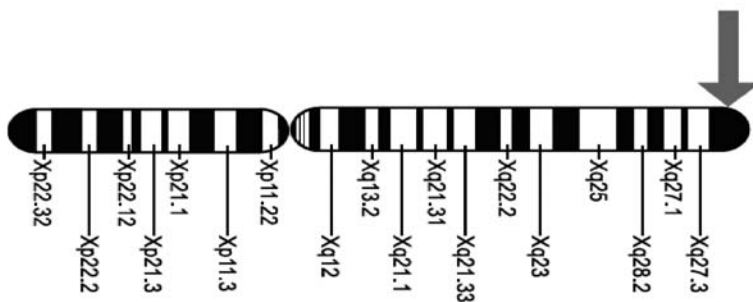
AUNQUE COMPLEJO, *MECP2* DEBE SEGUIR LAS REGLAS DE LA BIOLOGÍA sin embargo. Depende de los científicos descubrir como *MECP2* actúa, dado que ya saben como funciona el sistema completo. Estas reglas son en las que se basa la comunidad científica para entender cómo el Síndrome de Rett causa diferencias en el comportamiento, normalmente muy predecible, del ADN, y de los genes, cromosomas y células.

Los científicos creen que la proteína que se obtiene del gen *MECP2*, conocida como MeCP2, puede tener una influencia directa en hasta cuatrocientas proteínas distintas. Cada una de estas proteínas está controlada por un gen distinto y es un componente clave para el correcto funcionamiento de las células del sistema nervioso. La proteína MeCP2 esta implicada en la desactivación (o “el silenciamiento”) de varios de estos otros productos de genes en un momento determinado del desarrollo, impidiendo que formen proteínas cuando no son necesarias. Los

## Genética

investigadores todavía no han determinado todos los genes o proteínas que son diana de la proteína MeCP2, pero ya se conoce que varios de ellos, como el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF *Brain Derived Neurotrophic Factor*), son importantes para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central. BDNF también está implicado en estados como el autismo, donde se sospechan bases genéticas pero que todavía no se han identificado.

Diferentes investigaciones, han demostrado que el papel que juega MeCP2 es especialmente crítico cuando las células nerviosas comienzan a madurar. Esta puede ser la razón por la que las niñas con Síndrome de Rett no muestren síntomas durante muchos meses o más hasta que aparecen los primeros síntomas.



El gen *MECP2* está localizado en el brazo largo (q) del cromosoma X, en la banda 28

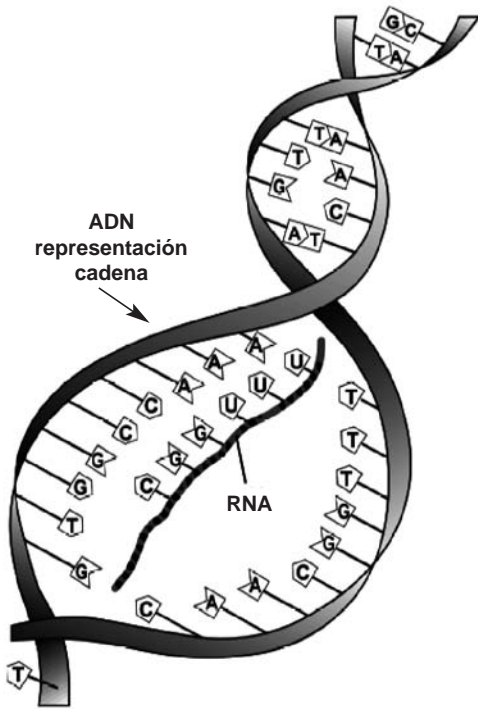
## MUTACIONES

UNA MUTACIÓN ES SIMPLEMENTE UN CAMBIO DE PARES DE BASES EN LA SECUENCIA DEL ADN con respecto a la secuencia original. Las mutaciones ocurren en todos nosotros ya que heredamos los 23 cromosomas de cada uno de nuestros padres. Estos pequeños cambios donde una o dos pares de bases no se alinean correctamente durante la fase temprana de la división celular es parte del milagro del reordenamiento genético que ayuda a hacer que cada uno de nosotros seamos únicos. La mayoría de los cambios genéticos se sitúan en regiones del ADN que no implican un impacto biológico. Pero a veces la mutación se produce en un gen funcional y provocan problemas.

El gen del Síndrome de Rett está localizado en un segmento de sólo 75.865 pares de bases dentro del libro de información de los tres mil millones de pares de bases. Hay cuatro partes activas del gen llamadas *exones* separados por tres partes inactivas del gen, llamadas *intrones*. Los exones activos son los responsables de formar el ARN (ácido ribonucleico) mensajero codificado, que, por otra parte, transmite el mensaje para formar la proteína MeCP2. Cuando se produce un cambio en la región activa de las 75.865 pares de bases que forman *MECP2*, las instrucciones para la proteína se alteran, y son esos los cambios que interrumpen la capacidad de la proteína para hacer correctamente su trabajo de silenciar ciertos genes, especialmente durante el desarrollo, de forma que otros genes se pueden expresar. Las dos principales piezas responsables del gen son el dominio de represión transcripcional (TRD *Transcriptional Repression Domain*) que posee la función de inactivación, y el dominio de unión a islas metiladas (MBD *Methyl Binding Domain*) que dirige a la secuencia codificante donde la proteína debe colocarse para reprimir el gen.

Desde un punto de vista genético, las mutaciones que producen el Síndrome de Rett son especialmente interesantes porque hay muchos sitios donde se produce una disrupción en el gen que pueden dar riesgo de causar el Síndrome de Rett o no. Se han localizado ocasionalmente mutaciones de *MECP2* en gente con otro tipo de patología, como autismo, pero sin las características clínicas que definen el Síndrome de Rett. La relación entre dónde se produce la

## Genética



mutación en *MECP2* y las características clínicas que provoca es un tema fundamental de los estudios para los científicos que persiguen entender las interacciones entre el genotipo y el fenotipo. Hasta ahora, la relación entre el tipo de mutación que tiene una persona y el tipo de síntomas que expresa no se han descubierto en el Síndrome de Rett.

El trabajo sobre la correlación del genotipo y el fenotipo está progresando (véase el capítulo sobre investigación). Ahora se sabe, por ejemplo, que diferentes partes del gen son más propensas que otras a sufrir un tipo concreto de mutaciones, y cierto tipo de mutaciones son más frecuentes que otras. Por ejemplo, hay una agrupación de mutaciones que causa un cambio de aminoácido en la proteína (llamadas *mutaciones de cambio de sentido*) que ocurren con mayor frecuencia en un extremo del dominio de represión transcripcional (TRD) que en otras regiones. También se conoce otra agrupación de *mutaciones sin sentido* (cambios que provocan que la proteína termine prematuramente) y *mutaciones de cambio de pauta de lectura* (cambios que o añaden o eliminan bases dando lugar a un cambio en las instrucciones para sintetizar la proteína) se encuentran tras el dominio MBD, y que las deleciones que tienden a ocurrir en un extremo del gen son normalmente mayores que las que suceden en otro lugar y que corresponden alrededor del

10% de todas las mutaciones observadas en el Síndrome de Rett. Pero, a pesar de la agrupación de mutaciones en una misma región, es inusual ver dos deleciones idénticas dentro de aquellas regiones examinadas por mutaciones. Para entender todas estas diferencias, en el tipo y localización de las muchas mutaciones de *MECP2* vistas en el Síndrome de Rett, podemos aprender a diferenciar cambios sutiles en la expresión clínica. Creemos que esto nos dará en última instancia las herramientas necesarias para desarrollar tratamientos que puedan dirigirse a cada situación con respuestas específicas.

Desde hace muchos años fue un misterio que sólo un ochenta por ciento de los casos identificados con Síndrome de Rett tuvieran mutaciones observadas en *MECP2*. En un veinte por cien de los examinados, los resultados fueron negativos, dejando a los padres en un incómodo limbo. De hecho, ese veinte por ciento es porque el Síndrome de Rett continúa siendo hoy una enfermedad que se diagnostica clínicamente, en lugar de una enfermedad cuyo diagnóstico se basa únicamente en una prueba genética. Y desde un punto de vista genético, las iniciales SR (Síndrome de Rett) son la forma correcta de llamar a esta enfermedad hasta que se consiga un diagnóstico genético de la enfermedad (en lugar de un diagnóstico clínico). Cuando este día llegue, se cambiarán las iniciales por el gen: RTT.

Eso será un día feliz, ya que significará que todos aquellos que se sometan a la prueba tendrán una respuesta definitiva sobre su condición y se borrarán todo tipo de dudas. Pero por el momento, todavía estamos aprendiendo sobre las distintas cosas que pueden suceder al cambiar el gen *MECP2*, y estamos intentando reducir este veinte por cien. Hasta la fecha, la mayoría de científicos están de acuerdo en que aquellos casos que entran dentro del limbo de "las causas genéticas no conocidas" están entorno a un cinco o siete por ciento, con un ocho por ciento más que ahora entra en el recuento, gracias a métodos de pruebas nuevos y más sensibles. Recientemente, por ejemplo, se ha descubierto que a parte de las distintas formas en las

## Genética

que la información puede perderse o cambiarse en las distintas partes del gen *MECP2*, puede no tener grandes partes de sí mismo que se encuentren fuera de la región diana de las pruebas tradicionales. En 2005, los científicos empezaron a utilizar un nuevo método para rastreo rápido y fiable fuera de las regiones codificantes del gen para determinar el número relativo de copias de cada exón\* de *MECP2*. Este método se conoce como Amplificación múltiple dependiente de ligación (MLPA *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), y revela grandes deleciones que no se habían observado con el método anterior, por lo que más gente puede tener una respuesta genética definida para la causa del Síndrome de Rett. La mayoría de científicos creen que, en última instancia, mientras las herramientas de detección de mutaciones vayan mejorando, seremos capaces de encontrar la causa genética para todos los diagnósticos clínicos del Síndrome de Rett y también podremos reclasificar aquellos que se han diagnosticado erróneamente.

**¿Qué tipo de prueba debería hacerse primero?** Siempre se encuentra seguridad en los números. Se recomienda empezar por las pruebas estándar ya que es más probable encontrar-se dentro de ese ochenta a noventa por ciento que son detectados por este tipo de pruebas. Si el caso se encuentra dentro de la zona gris, entonces la prueba del MLPA se encuentra disponible en el mercado. Si el MLPA resulta negativo, se puede realizar una secuenciación (véase el pie de página) en algunos laboratorios especializados.

## HERENCIA

PORQUE SE PIENSA QUE EL SÍNDROME DE RETT SE DEBE A UNA MUTACIÓN ESPONTÁNEA (nueva) en el noventa y nueve por ciento de los casos, normalmente no se hereda. La genética del Síndrome de Rett es complicada porque no se trata de una única mutación en la cadena del ADN que codifica para *MECP2*. En lugar de esto hay muchos sitios en el ADN que pueden ser alterados en formas muy diferentes. Muchas de estas alteraciones tienen como resultado el Síndrome de Rett, pero otras no, y no hemos llegado al nivel de comprensión que nos permita predecir cuales son las diferencias en los distintos casos. Llegaremos a ese nivel de conocimiento. Los científicos todavía están intentando averiguar qué mutaciones llevan al Síndrome de Rett y cuales no, y como las distintas mutaciones tienen un efecto en la expresión de la enfermedad. Pero sabemos que, ya que muchas de las mutaciones son eventos espontáneos que tienen lugar en el gen de un ovulo o espermatozoide, no se espera que existan casos recurrentes en la mayoría de las familias, hombres o mujeres.

**¿Cuál es el riesgo de tener otro hijo con Síndrome de Rett?** Sólo hay un pequeño número de familias que presentan recurrencia, y suelen ser principalmente hermanas o gemelos. Los padres pueden someterse a pruebas para asegurarse de que no son portadores de una línea germinal mutada. A parte de esto, las posibilidades de tener otro hijo con Síndrome de Rett son excepcionalmente bajas. *Si tiene una hija con Síndrome de Rett y ningún otro pariente afectado, la probabilidad de tener otro hijo con Síndrome de Rett es menos de un uno por ciento para su familia (usted y sus hijos)*. En familias con más de un hijo con Síndrome de Rett, la situación es distinta y necesitarán pasar por el consejo genético.

\* Las pruebas de rastreo disponibles comercialmente sólo cubren pequeñas regiones del gen ya que secuenciar las casi 76,000 pares de bases del ADN es todavía una tarea técnica por encima de las posibilidades de la mayoría de laboratorios comerciales. Aunque la tecnología desarrolle métodos de secuenciación de kilobases de longitud (*estos métodos ya existen*) los métodos de rastreo de las regiones apropiadas del gen de interés permanecerán como método de elección durante años, especialmente cuando se están desarrollando "chips" moleculares capaces de rastrear un gran número de enfermedades de una vez con una única gota de sangre (o células epiteliales).

## Genética

**¿Quién debe ser testado?** Los dos padres pueden ser sometidos a pruebas para detectar mutaciones en la línea germinal (ver mosaicismo más adelante) antes de decidir tener otro hijo. Si una madre tiene la línea germinal mutada entonces sus hijas que pueden parecer no estar afectadas, pueden querer también someterse a la prueba cuando alcancen la edad fértil, ya que también pueden ser portadoras asintomáticas. Finalmente, la prueba prenatal de cualquier bebé que haya sido concebido en una familia con antecedentes de Síndrome de Rett es también una opción.

**¿Cuándo se hereda y cuándo es espontáneo, se hereda de la madre o del padre?** Hay que ser muy cuidadoso al interpretar los árboles genealógicos cuando estamos viendo una enfermedad con un alto número de nuevos errores en el gen. La recurrencia en las familias puede no resultar de pasar la misma copia defectuosa del gen de una generación a la otra, pero puede ser la combinación al azar de dos nuevos errores en la misma familia. Pero para familiares cercanos, como hermanas, es más probable que hereden la misma copia defectuosa de uno de los padres que es portador silencioso. Se cree que para hermanas afectadas, puede provenir de cualquiera de los padres, a través de mosaicismo en la línea germinal paterna o mosaicismo en la línea germinal de cualquiera de los dos o inactivación preferencial del X en la madre. Se han identificado unas pocas familias donde el Síndrome de Rett tiene lugar en dos generaciones y fue transmitido a través de la madre portadora de una copia defectuosa del gen del Síndrome de Rett silenciada por inactivación preferencial del cromosoma X. Se cree que un varón no puede heredar una copia defectuosa del gen y ser portador silencioso de la misma.

*Mary tiene cinco hermanos. Yo te animaría encarecidamente a tener más hijos. No sólo será bueno para ti, sino que tu hija será realmente bendecida también. Los mejores defensores de Mary son sus hermanos. Ellos serán sus futuros cuidadores (bien en un papel de supervisión o directamente). Tener otros hijos nos ayuda a apreciar y entender a Mary y mucho mejor, de igual forma que Mary nos ha enseñado a apreciar y entender a los otros hijos.*

Recuerda, que más del noventa y nueve por ciento de las veces, el Síndrome de Rett se produce por una nueva mutación y no por un rasgo que se pasa de una generación a la siguiente. Esto significa que el gen era normal en todas las células paternas, excepto el óvulo o espermatozoide en particular que dio lugar al hijo en concreto. Sabemos que las mutaciones ocurren con mayor frecuencia en espermatozoides que en óvulos, probablemente porque se producen un mayor número de divisiones celulares con mayor probabilidad de error. Las mujeres tienen todos los óvulos que van a tener desde el momento del nacimiento. Así que si la mutación en el gen del Síndrome de Rett ocurre con mayor frecuencia en el espermatozoide, y el gen se localiza en el cromosoma X, veremos más chicas afectadas que chicos.

## MOSAICISMO

**¿POR QUÉ NO VEMOS MÁS CASOS EN UNA FAMILIA?** Si tener una mutación en el gen significa que el niño tendrá Síndrome de Rett, entonces no es probable que veamos que se extienda en una familia, ya que las mujeres con Síndrome de Rett normalmente no tienen hijos. Sólo se conoce un caso de mujer con Síndrome de Rett que haya tenido una hija con Síndrome de Rett. Tenía un cincuenta por cien de probabilidades de que el cromosoma X de su óvulo fuera el que portara la mutación, por lo que tenía un cincuenta por cien de probabilidades de que si tenía una hija, tuviera también Síndrome de Rett.

Para entender la recurrencia familiar, hay un fenómeno llamado *mosaicismo* que necesita ser explicado. Generalmente, las células se encargan de dividir la dotación cromosómica en su juego de parejas y pasarlas a las células hijas sin incidentes. Pero ocasionalmente, sucede algo que altera lo usual. Mosaicismo gonadal o de la línea germinal es una de las alteraciones inusua-

## Genética

les que se producen cuando ocurre una mutación en un gen de una célula en el desarrollo de un bebé, en lugar de en el óvulo o espermatozoide parental y dependiendo de exactamente cuando, dentro del cuerpo o sólo en unos pocos. Una persona que tenga este suceso en el gen del Síndrome de Rett durante el desarrollo puede ser asintomática, porque la mutación ocurre después de que las células del tejido cerebral se hayan diferenciado.

Él o ella pueden, sin embargo, producir óvulos o espermatozoides portadores de la copia alterada y entonces transmitir la enfermedad más de una vez. Este es el camino por el cual el Síndrome de Rett se hereda en un uno por ciento de los casos, y las personas pueden ser testadas para ver si son portadores de la línea germinal antes de que conciban otro hijo. El mosaicismo de la línea germinal se ha observado también en enfermedades autonómicas dominantes y dominantes ligadas al cromosoma X y puede ocurrir en hombres y mujeres.

### VARONES CON SÍNDROME DE RETT

HA HABIDO UNOS POCOS CASOS ESPORÁDICOS REGISTRADOS DE VARONES con síntomas similares al Síndrome de Rett, y han sido investigados más plenamente ahora que se ha identificado la causa genética, pero hay de lejos muchos menos casos de varones registrados con síntomas similares al Rett que de mujeres. ¿Por qué se produce esto?

Varones con una mutación en el gen *MECP2* que causaría el Síndrome de Rett en una mujer, tienen una alteración cerebral congénita grave, llamada encefalopatía. Aunque aparentemente son normales al nacimiento, fracasan en el desarrollo y mueren de problemas respiratorios en edad temprana. El fenotipo clínico es muy diferente y estos varones no son diagnosticados de Síndrome de Rett. La mayoría de los varones afectados conocidos nacieron en familias con uno o más casos de mujeres con Síndrome de Rett.

Para que los varones se parezcan al Síndrome de Rett clásico deben de ser mosaico como las mujeres que tienen una inactividad aleatoria del X. Los varones Síndrome de Rett pueden tener dos cromosomas X (por ejemplo 47, XXY) con uno portador de la mutación en *MECP2* y una inactivación aleatoria del X. Alternativamente, pueden adquirir la mutación del gen *MECP2* en estadios tempranos del embrión de forma que sólo una proporción de las células de su cuerpo estén mutadas. Ambos escenarios son eventos raros pero se han observado.

Finalmente, mutaciones en *MECP2* ocurren con mayor frecuencia en células de espermatozoides que en células ováricas. Por tanto, más mujeres están afectadas porque el espermatozoide portador de la mutación en *MECP2* puede dar lugar únicamente a una niña, ya que el varón necesita una X de madre y un Y del padre para determinar su género.

### CDKL5: UN FENOTIPO SIMILAR AL RETT

EN LOS ÚLTIMOS AÑOS mutaciones en un gen llamado CDKL5, Similar a Kinasa Dependiente de Ciclina 5 (cyclin-dependent Kinase like 5), se han encontrado en un grupo de individuos que tienen una clínica similar al Rett. Casi todos estos individuos han tenido ataques tempranos graves (especialmente espasmos infantiles), como parte de un fenotipo clínico. Actualmente, permanece desconocido que proporción de pacientes con Síndrome de Rett sin mutación en *MECP2* resultara que tienen una mutación en CDKL5, pero se espera que sea bajo. Las pruebas de detección de mutaciones de CDKL5 no están disponibles de forma rutinaria en estos momentos en los laboratorios de diagnóstico. Si crees que tu hijo tiene esto, deberás discutir esta posibilidad con tu pediatra, neurólogo o genetista.

## Genética

### EL FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN GENÉTICA

PRÁCTICAMENTE CADA DÍA, oímos sobre los grandes avances en el entendimiento de las enfermedades y condiciones que antes se consideraban intratables e incurables. Los avances tecnológicos en ciencia y la determinación de dedicados investigadores, llevará sin duda su talento a un mejor entendimiento del Síndrome de Rett y con suerte, a tratar y curar en el periodo de vida de nuestros seres queridos. Muchos avances, incluyendo la terapia genética, intervención en células madre, la clonación y otros avances biomédicos de alta tecnología, no son triviales. Aunque estos grandes avances son excitantes y están llenos de promesas, hay un lado oscuro a esas promesas que debe de entenderse y conquistar antes de que alguno de estos tratamientos sean utilizables en algún ser querido. Una "píldora mágica" sin devastadores efectos laterales puede tardar muchas décadas o más en ser realizada. Los sistemas biológicos están sincronizados exquisitamente y son altamente complejos. No se puede alterar una parte sin desencadenar una cascada de efectos a corto y largo plazo. Sería injusto y equivocado no decirlo. La esperanza es buena, pero falsas esperanzas pueden ser tan devastadoras como la falta total de esperanza.

Sabemos que el camino para descubrir el gen del Rett fue largo, lleno de giros sinuosos. Ahora, también sabemos que el ritmo de la ciencia se ha acelerado por encima de nuestros sueños más salvajes. Muchos nunca esperamos identificar el culpable genético detrás del Síndrome de Rett. La comunidad científica se ha sorprendido por la avalancha de nueva información sobre el síndrome de Rett en los últimos cinco años. Y mientras sabemos que la cura para el Síndrome de Rett puede no venir tan rápido como nos gustaría, los tratamientos se encuentran más cerca de nuestro alcance. Miramos hacia la promesa de lo que la ciencia del mañana y la comunidad tecnológica pueden ofrecer.

*"Si el cerebro humano fuese tan simple que nosotros pudiéramos entenderlo, seríamos tan simples que no lo entenderíamos"*

EMERSON M. PUGH

### DOCUMENTACIÓN // NUEVOS GENES // INVESTIGACIONES PRESENTES Y FUTURAS

Creemos de gran importancia entrar en las páginas web de la Asociación Española y Catalana del Síndrome de Rett:

[www.rett.es](http://www.rett.es)

- Documentación.
- Documentos Médicos.
- Congreso de Milán 2009.
- Repaso a toda la Documentación.

[www.rettcatalana.es](http://www.rettcatalana.es)

- Documentación.
- Documentos Médicos.
- Congreso París 2008
- Congreso de Milán 2009.
- Repasar toda la Documentación.



# El Equipo Padres-Médicos

## ENCONTRAR UN MÉDICO

CUANDO BUSQUÉIS UN MÉDICO para consultar o para llevar los cuidados de vuestras hijas, ayuda tener en mente algunos criterios. Por supuesto, querréis un doctor que sea competente y tenga experiencia. También querréis que sea amable y se preocupe, alguien con quien os sintáis cómodos y con quien podáis hablar abiertamente, que sea agradable con vuestra hija, y esté dispuesto a ayudaros a encontrar los mejores recursos para asegurar que consigue un cuidado óptimo. Deberá compartir vuestra filosofía sobre la investigación experimental y los ensayos clínicos. El pediatra y el neuropediatra del desarrollo o el neurólogo juegan un papel importante en la vida de una familia afectada por el SR, así que es importante asegurarse de que esta persona es alguien con quien es fácil tratar.

*Cuando atravieso la puerta de la consulta del neurólogo, llevo mi enorme carpeta con todas las últimas novedades sobre el SR. Siempre me mira y dice: ¡ojigamos qué hay de nuevo!*

## ¿PEDIATRAS O MÉDICOS DE ADULTOS?

Conforme vuestra hija se haga adulta, podréis elegir entre seguir controles con su pediatra o buscar un médico de familia, de adultos. Ambas opciones tienen ventajas. El pediatra ha ido controlando sus cuidados durante más tiempo, y tiene experiencia con los problemas de salud que tienen los pacientes con SR. Por otra parte, el médico de familia puede tener más experiencia con los criterios que se han de aplicar, no a una niña con SR, sino a un adulto.

Puede que vuestra compañía de salud o la propia administración del Ministerio de Sanidad requiera la valoración por un médico de adultos.

Si vuestra familia acude a un médico de familia, o un médico general, puede que os interese incluir a vuestra hija en su grupo de pacientes. La ventaja de esto es que no tendréis que cambiar de médico cuando crezca vuestra hija. Los médicos que tratan a toda una familia tienden a ser más sensibles con las necesidades de todos los miembros de la familia en lo que respecta al SR.

*Hablé con el médico más importante de Carol, su neuropediatra, antes de lanzarme a la arena de la atención primaria de adultos. Nos pudo sugerir a algunos doctores con quienes tenía una relación personal, y eso me dio algo de perspectiva. Ahora, Carol tiene un médico de atención primaria que rápidamente admitió no saber nada del SR. Trata a Carol, no al SR. Personalmente, me gusta ese tipo de honestidad. También es un buen abogado para que los especialistas de Carol le dejen continuar bajo el paraguas del hospital infantil, porque han llevado a Carol durante más de 27 años. Los dos grupos se comunican a través de informes escritos, y parece funcionar.*

*Llevamos a nuestra hija adulta a nuestro médico de familia. Cuando hay una urgencia vamos a Urgencias del hospital local, donde también trabaja nuestro médico.*



*“Demasiado a menudo subestimamos el poder de una caricia, una sonrisa, una palabra amable, un oído que escucha un cumplido honesto, o el más pequeño acto de cuidar, son actos que tienen el potencial para cambiar completamente la vida”*

DR. LEO BUSGALIA

## El Equipo Padres-Médicos

*Vanesa aún va a su pediatra y sigue yendo al primer grupo de ortopedia, pero es una excepción en las costumbres de los doctores. En mi opinión personal, conforme se hace mayor, es más importante conseguir los mejores médicos para sus síntomas que preocuparse por un experto en SR. Además, puedo conseguir que se hagan pronto las cosas.*

### ESPECIALISTAS

VUESTRA HIJA PUEDE SEGUIR ACUDIENDO a su pediatra de atención primaria para las necesidades rutinarias, pero puede que necesite la experiencia de un especialista, como:

**Pediatra del Neurodesarrollo** (de Atención Precoz o Temprana), para consultas y cuidados del desarrollo y el comportamiento.

**Neuropediatra**, para valorar la evolución neurológica, y tratar los posibles problemas asociados (epilepsia, trastornos respiratorios, del humor...).

**Ortopeda-traumatólogo pediátrico**, si tiene escoliosis o problemas de pies o caderas.

**Gastroenterólogo pediátrico**, si tiene reflujo, estreñimiento o problemas de alimentación o gases.

**Neumólogo pediátrico**, si tiene trastornos respiratorios graves.

**Cardiólogo pediátrico**, si tiene un síndrome de QT prolongado.

**Fisioterapeuta o médico rehabilitador pediátrico**, para evaluación y tratamiento de la espasticidad y los problemas de movilidad.

Es mejor encontrar especialistas que tengan experiencia con SR. Cuando llaméis para pedir una cita, preguntad si el médico tiene otros pacientes con SR en su cupo. Las asociaciones de padres de niñas con SR pueden facilitaros una lista de especialistas de vuestra área, que les hayan recomendado otras familias con SR. Si vivís en un área rural donde no haya médicos especialistas en SR, aseguraos de que los médicos que elegís estén dispuestos a aprender. Podéis hacer mucho proporcionándoles buenos recursos, como las actualizaciones en investigación de la IRSA Rett Gazette, seminarios locales, la conferencia anual de la IRSA, las reuniones y congresos de SR. La revista electrónica "IRSAAlert" facilita una buena sinopsis de las novedades médicas y terapéuticas publicadas. También podéis participar en estudios en los centros de investigación clínica del SR. Mirad en la sección "Ayuda" de este libro para los teléfonos de contacto.

## CONSEGUIR LA INFORMACIÓN QUE NECESITÁIS

### DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO

DESPUÉS DE RECIBIR EL DIAGNÓSTICO, probablemente querréis buscar más información y ayuda. Cuando las cosas "se hundan", puede que os deis cuenta de que tenéis muchas preguntas. Este proceso puede requerir una charla más larga con el médico, concertando una entrevista en el momento en el que él y vosotros tengáis tiempo para hablar. Pedid una cita de seguimiento para aseguraros de que tendréis la mejor información, no sólo en el momento del diagnóstico, sino durante los futuros cuidados y tratamientos de vuestra hija. No hay ninguna pregunta o cuestión que no se pueda o deba preguntar si os preocupa a vosotros.

### QUÉ ESPERAR

EL MÉDICO DE VUESTRA HIJA, probablemente, no será capaz de deciros hasta dónde podrá llegar en esta carrera de fondo. Hay un número de factores que determinarán la gravedad del SR, incluyendo el tipo de mutación y localización de la mutación, la tasa de inactivación del cromosoma X, su entorno, el éxito de su programa escolar y otras influencias, como su estado general de salud.

## El Equipo Padres-Médicos

### QUÉ PREGUNTAR

QUERÉIS ENCONTRAR ESPECIALISTAS que puedan apoyaros en este largo camino. Ha de ser una relación abierta, con amplio espacio para preguntas y respeto hacia vuestros propios sentimientos y orientaciones para el cuidado de la niña. A la mayor parte de los médicos les gustará tener la oportunidad de contestar a vuestras preguntas. Si vuestro médico os quita la idea de hacerle preguntas, probablemente no es el mejor para el caso de vuestra hija. Estas son algunas preguntas que podéis hacerle:

- ¿Está abierto a aprender las últimas novedades sobre el SR?
- ¿Escucha vuestras preocupaciones sin haceros sentir neuróticos o sobreprotectores?
- ¿Cuál es su filosofía acerca de la investigación experimental? ¿Coincide con la vuestra? Si algún ensayo clínico estuviera disponible, ¿os ayudaría a participar?
- ¿Cuál es su protocolo de medicación? ¿Es agresivo tratando las convulsiones? ¿Tiene facilidad para tratar con dietas?
- ¿Puede recomendaros actividades que ayuden a mejorar el desarrollo de vuestra hija? ¿Menciona algún programa de intervención precoz?
- ¿Está dispuesto a ayudaros a conseguir el material necesario a través de la Seguridad Social rellenando impresos o escribiendo cartas?
- ¿Está dispuesto a poneros en contacto con otras familias de la zona?
- ¿Está abierto a enfoques “holísticos” o globales?
- ¿Le habla a vuestra hija? ¿La toca?

#### **Sobre las pruebas diagnósticas:**

- ¿Qué nos dirá la prueba?
- ¿Por qué es importante esta información?
- ¿Nos dirá lo que podemos esperar?
- ¿Modificará el tratamiento?
- ¿Nos hará ganar o perder ayudas?
- ¿Hay algún otro modo de conseguir esta información?
- ¿Hay algún riesgo?
- ¿Cuánto tiempo tardaremos en tener los resultados?
- ¿Cuál será el coste, y lo cubrirá la Seguridad Social?

#### **Sobre la medicación:**

- ¿Cómo funciona?
- ¿Cómo es de efectiva?
- ¿Cuáles son los posibles/probables efectos secundarios?
- ¿Cuáles podrían ser irreversibles?
- ¿Necesita una monitorización con análisis de laboratorio?
- ¿Cuánto tiempo tendrá que tomarla?
- ¿Hay alguna razón para no usar un fármaco genérico?
- ¿Deberá tomarlo con las comidas?
- ¿Interactúa con otros fármacos?

## El Equipo Padres-Médicos

### Sobre las intervenciones quirúrgicas:

- ¿Cuáles son las probabilidades de mejorar?
- ¿Cuál es el riesgo de muerte o daño permanente?
- ¿Cuál es el riesgo de no realizar la cirugía?
- ¿Qué puede mejorar o empeorar si esperamos?
- ¿Cuál es el riesgo de la anestesia?
- ¿Hay alguna otra cosa que se pueda intentar antes?
- ¿Cómo se realiza el acto quirúrgico?
- ¿Está el personal preparado para trabajar con niños?
- ¿Podemos estar con la niña?
- ¿Cuántas veces han realizado esta técnica, y cuál es su tasa de éxito?

### Sobre intervenciones alternativas:

- ¿Cuánto cuesta la intervención?
- ¿Cuál es el riesgo?
- ¿Qué impacto tendrá esto sobre el resto de la familia?
- ¿Cómo sabremos si funciona?
- ¿Cómo sabremos cuándo interrumpirlo?
- ¿Interactúa con otros tratamientos que estemos realizando?

El médico de vuestra hija, y su neuropediatra en particular, pueden jugar un papel importante en la vida de vuestra familia. Si no estáis cómodos o satisfechos porque sentís que no se os respeta o apoya, o porque creéis que la niña no recibe la mejor atención médica, no dudéis en cambiar de doctor.

## INFORMACIÓN QUE NECESITÁIS DE LA A A LA Z

EL CONOCIMIENTO ES PODER. Cuanto más sepáis, mejor podréis luchar por vuestra hija. Aquí tenéis unos datos básicos mínimos:

**Aerofagia:** una consecuencia de la hiperventilación o de la dificultad en la deglución es la aerofagia, o tragar aire. Esto puede causar un abdomen muy distendido, que no duele pero sí reduce el espacio para respirar y comer.

**Alergias:** apuntad todas las reacciones adversas que vuestra hija pueda presentar con un medicamento.

**Audición (valoración auditiva):** todo niño con retraso o pérdida del lenguaje, debe ser valorado por un ORL (otorrino-laringólogo). A veces, esto se puede hacer en una cabina de sonido (audiometría con apoyo visual); otras veces se necesita realizar potenciales evocados de troncoencéfalo (PEAT), esto se puede hacer en cualquier niño de cualquier edad y con cualquier nivel de desarrollo. Las otoemisiones acústicas (OEA) son un test de cribado, y no sustituyen a los PEAT. No hace falta repetir los potenciales a menos que haya algún cambio, como infecciones crónicas de oído, o disminución de la respuesta a sonidos.

**Bruxismo:** el bruxismo (rechinar de dientes), ocurre durante el día, mientras están despiertas. En algunos casos, puede no estar indicado un aparato para los dientes por el riesgo de atragantamiento. El dentista pediátrico es importante, porque tiene experiencia con niños con trastornos del desarrollo. Una revisión dental también es importante cuando se sospeche que la niña tiene un dolor que no se logra localizar.

## El Equipo Padres-Médicos

**Capacidad de movimiento:** cuando una niña tiene SR el fisioterapeuta o terapeuta escolar puede tener una tendencia a dejar de lado la fisioterapia o terapia ocupacional. Uno de los riesgos de esta actitud de “no tocar”, es que las niñas pueden desarrollar contracturas (articulaciones fijas, con limitación de movimientos). Una disminución de los ejercicios físicos y el movimiento interfiere con la capacidad funcional y la salud, y ha de considerarse una necesidad tanto médica como educativa.

**Convulsiones:** la mayoría de las niñas con SR tienen alguna convulsión a lo largo de su vida. Estas convulsiones pueden ser “motoras generalizadas” (tónico-clónicas generalizadas o *gran mal*), crisis parciales complejas (ataques que pueden ser de movimientos complejos y pueden asociarse a un nivel de consciencia parcial); las crisis pueden ser relativamente fáciles de tratar con la medicación, o ser difíciles de controlar. A veces, movimientos repetitivos rápidos pueden parecer convulsiones, pero pueden ser, en realidad, movimientos paroxísticos no epilépticos. Estos no han de ser tratados, pero eso ha de decidirlo un neuropediatra.

**Densidad ósea:** los niños con disminución de la movilidad pueden desarrollar una osteopenia (disminución de la densidad ósea), y esto ocurre en las niñas con SR, incluso comparándolas con otros niños con movilidad limitada. No parece estar relacionado con la medicación o la dieta. La osteopenia es un factor de riesgo para la osteoporosis y las fracturas “patológicas” (sin trauma importante previo).

**Diagnóstico clínico:** apuntad la edad en la que se le diagnosticó el SR a vuestra hija. La edad típica en la que se diagnostica es entre los 18 meses y los 3 años, pero el diagnóstico clínico puede ser “de probabilidad” hasta que la niña tiene entre 3 y 5 años. Unas pocas enfermedades degenerativas infrecuentes pueden parecerse al SR. Las niñas con SR no siguen perdiendo habilidades después de la regresión inicial; las niñas con trastornos degenerativos continúan perdiendo capacidades.

**Diagnóstico molecular:** el diagnóstico molecular (estudio genético positivo) está presente en la mayor parte de las niñas con SR. Si tenéis una confirmación molecular en una niña que cumple los criterios clínicos, no habéis de esperar más para saber que éste es el diagnóstico correcto de vuestra hija.

**ECG:** electrocardiograma; se ha sugerido que las alteraciones en el ECG en las niñas con SR podrían ser una causa de muerte súbita, inesperada. Hay una mayor incidencia de intervalo “QT prolongado” en las niñas con SR que en la media. Esto significa que el impulso eléctrico tarda más de lo normal en recorrer el corazón, lo que podría ser, potencialmente, una complicación peligrosa. El ECG debería realizarse en todas las niñas con SR, y repetirse periódicamente (cada pocos años) si el primero fue normal. Los estudios anormales precisan una derivación al cardiólogo pediátrico.

**EEG:** electroencefalograma, es una prueba para medir y registrar la actividad eléctrica generada en el cerebro. Los patrones de EEG que se observan frecuentemente en el SR incluyen un enlentecimiento generalizado, una actividad rítmica lenta (actividad theta), y puntas y ondas agudas focales o generalizadas.

**Escoliosis:** la escoliosis, o curvatura de la columna, es el problema ortopédico más importante en las niñas con SR. Se suele observar entre los 6 y los 20 años, pero la curva no suele progresar tan rápido a partir de los 10 años. La razón para evitar que progrese la curvatura es más que estética: la escoliosis puede interferir con la marcha, la posición, la alimentación y la respiración. Un ortopedista pediátrico puede valorar y tratar este problema.

**Estadios de Tanner:** los niños con problemas neurológicos pueden desarrollar una pubertad precoz, definida por la aparición de caracteres sexuales secundarios (pecho, vello axilar y púbico) antes de los 8 años de edad. Comprobar la aparición del botón mamario puede alertar al pediatra de la probabilidad de que aparezcan los ciclos menstruales en un par de años. Este es un amplio período de tiempo para valorar las posibles intervenciones en cuando al período.

## *El Equipo Padres-Médicos*

**Estreñimiento:** es prácticamente un problema universal en los niños con problemas neurológicos. Los pediatras suelen tener pautas para mejorar el estreñimiento, pero los cambios en la dieta suelen ser la primera intervención. Lo mejor para empezar es la ingesta de más líquidos y fibra.

**Examen neurológico:** es de esperar que el examen neurológico vaya cambiando con el tiempo, y que haya un empeoramiento motor en la mayor parte de las niñas. Una rápida valoración de la masa muscular, el tono, la coordinación, y los reflejos, se puede hacer en las visitas de control. Esta descripción puede ayudar a valorar los cambios a lo largo del tiempo.

**Funcionamiento familiar:** si vuestra familia no recibe un adecuado apoyo familiar y/o de la comunidad, no podréis tener la energía para continuar cuidando de vuestros hijos. La estabilidad laboral, la relación entre los padres, los gastos derivados de los problemas de salud, el equilibrio mental y la adaptación escolar de los hermanos también son factores importantes.

**Hiperventilación/apnea:** las niñas con SR tiene un trastorno del ritmo respiratorio, que podría ser el resultado de un funcionamiento inmaduro del troncoencéfalo. La hiperventilación puede asociarse a apnea (pausas prolongadas entre respiraciones). Esto no ocurre durante el sueño, y no es una causa de muerte súbita o inesperada.

**Impactación intestinal:** conocida como impactación fecal, implica una obstrucción al final del intestino. Es una situación seria y ha de tratarse con enemas de colon (lavar el intestino), o incluso sacando manualmente las heces con sedación o anestesia.

**Mantenimiento de la salud:** las visitas de rutina del niño sano son igual de importantes para la niña con SR como para cualquier otro niño. Las vacunas son importantes y no están contraindicadas en el SR. Comentad las últimas recomendaciones con el pediatra de atención primaria de vuestra hija, quien puede ayudaros a conseguir lo que vuestra hija necesite.

**Medicación:** las niñas con SR puede que reciban tratamiento con fármacos para las convulsiones, el estreñimiento, el reflujo u otros problemas típicos de la infancia. Haced una lista con ellos, las dosis, los cambios de dosis, y las fechas.

**Motricidad oral:** la mayor parte de las niñas con SR (quizá todas), desarrollan una dificultad para la masticación y la deglución. Si vuestra hija está perdiendo peso o no aumenta lo suficiente para su edad, se debe evaluar la función y la motricidad oral. Generalmente, los logopedas son los que más experiencia tienen en valorar la alimentación y pueden pedir “estudios de deglución” (una película de radiografías llamada videofluoroscopia) para evaluar estas funciones. Toser o atragantarse con la comida o la bebida es algo que debéis comentar con vuestro médico. La mayor parte de las niñas también tienen problemas para desplazar la comida a través del esófago y el estómago.

**Nivel de desarrollo:** una valoración de las capacidades generales, observando la movilidad, la comunicación, la alimentación y el sueño es importante en los controles clínicos rutinarios.

**Percentiles de peso para la talla:** muchas niñas con SR presentan un retraso en el crecimiento para el peso y la talla. Vuestro médico puede comparar el peso y talla de vuestra hija (generalmente en la parte baja de la gráfica), para ver si no está demasiado delgada para su talla. Puede ser necesaria la valoración de la alimentación, la ingesta calórica y la función de la motricidad oral, si su peso en función de la talla empieza a disminuir. El fallo de crecimiento no parece estar relacionado con un aumento de los movimientos involuntarios.

**Perímetro craneal:** el crecimiento precoz del cerebro se refleja en el aumento del perímetro craneal. La desaceleración del crecimiento de la cabeza es uno de los criterios diagnósticos del SR. En los últimos años, parte del crecimiento del perímetro craneal se debe a la piel y al tejido subcutáneo. Ver una disminución del crecimiento del perímetro craneal en los primeros 2 años de vida puede ser uno de los primeros signos de SR. El término “microcefalia adquirida” se refiere al perímetro cefálico, que estaba dentro del rango de normalidad inicialmente, y que queda por debajo del segundo percentil (más pequeño que el 98% de las niñas de esa edad).

## *El Equipo Padres-Médicos*

**Programa escolar:** vuestra hija, ¿va a la escuela? ¿Recibe las ayudas adecuadas? Se debe hacer énfasis en el hecho de que no se trata de un trastorno degenerativo y que es de esperar una estabilidad e incluso ciertos progresos.

**Tratamientos:** ¿Se ha abandonado la fisioterapia / terapia ocupacional con vuestra hija por falta de progresos? Los terapeutas de la escuela y el hospital tienen un papel importante para trabajar para que se alimente sola, mantenga sus habilidades y para prevenir problemas ortopédicos.

**Valoración oftalmológica:** en todo niño con una regresión en el desarrollo que implique algo más que las habilidades del lenguaje debe hacerse una valoración por un oftalmólogo, preferiblemente pediátrico, que pueda valorar la normalidad y el estado del sistema visual. Algunas enfermedades parecidas al SR, como la enfermedad de Batten\*, pueden mostrar hallazgos patológicos en el examen oftalmológico. No hace falta repetir la valoración, a no ser que haya cambios en el estado clínico de la niña, por ejemplo, la aparición de un estrabismo o dudas sobre la agudeza visual.

### GUARDAR LOS INFORMES

ES MUY PROBABLE QUE VUESTRA HIJA NECESITE MÁS DE UN ESPECIALISTA, así que es importante mantener ordenados sus informes. Su pediatra de atención primaria tendrá que coordinar, leer, interpretar y analizar la información del resto de especialistas. Podéis evitar la disgregación de los cuidados llevando vuestro propio cuaderno de notas. En una sección, anotad los nombres, direcciones y teléfonos de todos los especialistas de vuestra hija, incluyendo profesores y terapeutas. Otra sección debería incluir una lista cronológica de las citas que ha tenido vuestra hija. En la siguiente sección, haced una lista de los fármacos que toma y sus dosis, así como los nombres de los médicos que se las pautaron. En la siguiente sección podría haber una lista con las intervenciones quirúrgicas y las distintas terapias, y las fechas en que se realizaron. Será muy útil enseñarle esta información al médico que vea a vuestra hija por primera vez, y también es útil para vosotros. Teniendo tantos especialistas y citas, a veces es difícil acordarse de todo.

### CONSERVAR UN BUEN MÉDICO

AQUÍ OS PROPONEMOS UNA SERIE DE MARCADORES para ayudaros a conservar al especialista que hayáis elegido:

- Si habéis solicitado que os llamen por teléfono, intentad mantener la línea de teléfono libre para que puedan contactar con vosotros.
- Programad controles regulares, y no faltéis.
- Si tenéis que cancelar una cita, intentad hacerlo al menos con 24 horas de margen.
- Intentad llegar a la hora. Llegad un poco antes si es la primera visita.
- Aseguraos de llevar la documentación necesaria.
- Llevad todos los informes médicos, incluyendo los datos de crecimiento, a las visitas. Si se os pide algún otro informe en la visita, aseguraos de cogerlos o enviarlos.
- Escribid las preguntas que tengáis para no olvidaros con las prisas en la visita.
- Pedid que os aclaren cualquier cosa que no hayáis entendido.
- Reservaos el derecho de cuestionar: cuestionar las pruebas, los fármacos, los médicos a los que os remiten, etc. Y si no os gusta la respuesta de algún médico, pedid una segunda opinión.

\* La enfermedad de Batten es un trastorno grave y hereditario del sistema nervioso, del grupo de trastornos llamados ceroidolipofuscinosis neuronales.

## El Equipo Padres-Médicos

### EDUCANDO AL MÉDICO

La nueva generación de médicos debe conocer el SR, es algo que se estudia en la Facultad de Medicina hoy en día. Pero como el SR sólo ocurre en una de cada 15.000 niñas recién nacidas, muchos pediatras nunca verán una niña con SR en su práctica diaria. Por eso, puede ser que el pediatra de vuestra hija o incluso el pediatra de Urgencias no tengan experiencia con el SR. Podéis hacer mucho para estimular el interés y animar al médico a informarse sobre el SR. Llevad unos cuantos folletos de la Asociación en la guantera del coche o en el bolso. Así, siempre las tendréis a mano en cualquier ocasión. Invitad a vuestro médico a inscribirse en la *Rett Gazette*, dadle un folleto para que lo deje en la historia clínica de vuestra hija, informad al doctor de los nuevos avances y tratamientos, y animadle a visitar las direcciones de Internet de las asociaciones del SR o de la IRSA ([www.rettysyndrome.org](http://www.rettysyndrome.org)). La mayor parte de los médicos quieren aprender, pero tienen un tiempo limitado, así que agradecerán vuestras actualizaciones.

*Cuando mi nieta era pequeña y la llevé a un médico que no sabía lo que era el SR, cogí el Manual del SR. También cogí la dirección en donde podía encargar uno. De esa manera, la próxima vez que tuvieran una paciente con SR ya sabría lo suficiente.*

*Nuevas familias, obtened el apoyo que necesitáis. Escuchad vuestros corazones. Enseñad a los médicos, a los jóvenes estudiantes de enfermería y a los residentes de medicina que encontréis. Ellos son el futuro.*

### PROBLEMAS Y URGENCIAS

#### CUANDO SURGE UN PROBLEMA

NO SIEMPRE ESTARÉIS DE ACUERDO con la opinión del médico, y puede que no siempre valoréis cómo alguien del equipo médico maneja una situación particular. No dudéis en plantear vuestras preocupaciones, pero intentad siempre ser respetuosos. Un buen médico apreciará una crítica constructiva.

*Entended que no todos los profesionales con los que os crucéis son de máximo nivel. La mayor parte lo son, pero otros no. Cuando os encontréis con alguno de estos, no aceptéis su actitud hacia vuestra hija si no estáis conformes. Vuestros instintos os guiarán. Escuchad a vuestro interior. Vosotros sois los expertos en qué es normal y qué no en vuestra hija. Vosotros sois los expertos. ¡Vosotros, vosotros, vosotros!*

*A veces pienso que nuestras hijas se convierten en alfileros en manos de algunos profesionales de la medicina. Algunas lecciones se aprenden a golpes. Esto es lo que yo he aprendido: lección nº 1, avisad siempre a la enfermera que va a sacar sangre a vuestra hija que será "difícil de pinchar". Usarán una aguja más fina y menos dolorosa, y casi siempre llamarán a alguien que se encargue de los casos difíciles. Lección nº 2, nunca seáis tímidos para pedirle a una enfermera joven que haya pinchado a vuestra hija por tercera vez buscando una vena y que mueve la aguja bajo la piel en un esfuerzo por encontrar la vena fantasma mientras vuestra hija chilla, que lo deje y busque a otra persona para sacarle sangre. En ese momento, a quién le importa herir los sentimientos. Nota: haced esto antes de desmayaros.*

*No dejéis que nadie os diga que no le pasa nada a vuestra hija, si en vuestro interior sabéis que hay algo que no va bien.*

*No tengáis miedo en insistir en que debe hacerse algo más. No corráis riesgos.*

*Ya no dejo que los médicos me digan que no le pasa nada a Kayla, especialmente su pediatra. Sabe que me alarma cuando hay algo que realmente no va bien. Sabe que no soy una madre frenética y escucha lo que le cuento. Esto significa para mí más que ninguna otra cosa. Simplemente, no me quitéis de en medio como si no supiera nada.*



## El Equipo Padres-Médicos

Recordad que conseguiréis más trabajando con la comunidad médica que si adoptáis una relación de lucha con los médicos o el personal de su consulta. No siempre es fácil cuando tienes una niña que grita y reclama tu atención. Hay varias maneras de superar la confrontación.

*Nota:* el término “doctor” se refiere a cualquier médico de atención primaria o subespecialista, enfermero o ayudante del médico. Las “razones” aquí expuestas son una explicación posible para algunos comportamientos observados, pero no necesariamente las únicas razones verdaderas.

**Problema: el doctor no sabe nada del SR.**

**Razón:** no hay mucha información disponible

**Solución:** sugerid la página web de la asociación o de la IRSA, o algún folleto o artículo. Los artículos publicados en revistas médicas suelen ser apreciados; los de Parade Magazine\* son peor recibidos.

**Problema: el doctor dice, “vamos a esperar ver”, pero no sabéis porqué.**

**Razón:** puede que quiera ver si aparecen más crisis de ausencia antes de hacer un EEG.

**Solución:** preguntad “¿qué es lo que busca? ¿Podemos anotar datos o información para usted?”

**Problema: el doctor os ofende.**

**Razón:** discrepancia entre expectativas o culturas del médico y el paciente.

**Solución:** si necesitáis que esa persona siga ayudándoos, decidle, “cuando dice eso nos hace sentir.....”. Puede que os haga sentir como si fuera culpa vuestra, o que vuestros esfuerzos no tienen sentido. Si no decís nada, esta situación volverá a ocurrir una y otra vez. Si le llamáis la atención sobre este tema, se podrá arreglar la relación.

**Problema: el doctor no le habla a vuestra hija.**

**Razón:** muchos doctores se sienten incómodos o raros con los pacientes que no hablan.

**Solución:** “a Renée le gusta que la gente le diga ‘hola’”. Esto deja entender al doctor que esperáis que hable con vuestra hija, y que ella es una persona importante en esta situación.

**Problema: el doctor minimiza vuestra capacidad para entender.**

**Razón:** a veces los doctores olvidan qué pueden entender las personas que hablan inglés y no medicina.

**Solución:** “creo que lo entendería mejor si usara palabras corrientes”, o “¿podría hacer un dibujo?” Esto muestra vuestro interés en aprender, pero también le hace ver al médico que no os estáis comunicando de forma efectiva.

*Recordad, los médicos practican la medicina. No pueden saber de todo. Nosotros, como padres, necesitamos seguir nuestras intuiciones e instintos para conseguir lo mejor para nuestras hijas.*

*A menudo se oye el dicho “todo lo que sube, baja”. Como profesional del campo de los servicios sociales, sé que el mundo de las discapacidades es muy pequeño; si cortamos demasiados lazos, éstos volverán para ahorcarnos. La rabia es una parte importante de vivir con la discapacidad. Es tentador quitarse de encima a la gente, especialmente a los profesionales de la salud que no pueden “arreglar” a nuestra niña o resolver nuestras necesidades más urgentes. Yo misma lo he hecho, y lo lamento. Recuerdo al papá que valientemente exclamó ante otros*

\* Parade Magazine, revista “del corazón”, de celebridades.

## El Equipo Padres-Médicos

padres “derribé a mi médico” (físicamente en el suelo de un golpe). Los agentes de salud y educación y las familias debemos ser aliados, no adversarios. Nos necesitamos unos a otros. Los padres conocen a sus hijas mejor que nadie; ellos son los expertos. Los profesionales tienen habilidades y experiencia que las familias necesitan y desean verdaderamente. Las familias que se adaptan a las circunstancias, muestran un deseo de colaborar en los mejores intereses de la niña. Trabajan juntos.

Al principio de los años setenta, cuando el SR de Angie se empezó a manifestar, puse mucha fe en que la comunidad médica me ayudaría a saber qué le pasaba. No fui a sacudir ningún barco, ni a golpear ninguna jaula, salvo la mía propia. No era mi estilo, ni tampoco ir pidiendo dinero por las puertas y pedir que se hiciera algo. Peor que eso, hubiera sido aberrante para mí. No teníamos idea de qué podía resultar de su SR, porque nos habían dicho que era un enigma. Tenía una gran montaña de cosas que aprender delante de mí. Pero, como miembro de “la vieja guardia”, quiero animaros a que sigáis siendo “agradables” pero a la vez firmes. Cuando un doctor os diga que no tiene respuestas, seguid insistiendo para que os deriven a alguien que sí las tenga o decidle que es vuestra última esperanza. O decidle que apreciáis su habilidad para “quitarse el asunto de encima”, pero que vosotros y vuestra hija tenéis que vivir con ello cada día. O decid “esa no es una respuesta aceptable”. O decid, “doctor, si fuera su hija, estaría tan frenético como yo”.

Última línea: no se trata de vuestra incomodidad, que os resulta embarazoso, o que seáis tímidos. Se trata de la comodidad de vuestra hija, de su salud y su seguridad. Sois su voz. Defendedla hasta que hagan algo de lo que sugerís. Cuando vuestra hija está sufriendo, es normal volverse obsesivo. He aprendido que, cuando Angie está sufriendo, yo sufro, y es estúpido guardármelo para mí. No me malinterpretéis. Ser “agradable” pasa factura. Pero podéis ser “agradables y firmes” y hacer que la gente se sienta bien ayudando a vuestra hija al mismo tiempo.

### CUÁNDO IR A URGENCIAS

LA ESCUELA O EL TALLER DE ADULTOS (centros de día), donde acude vuestra hija tiene, probablemente, guías para cuando es necesario un traslado a Urgencias. Podéis notificar al cuerpo de urgencias de bomberos local que tenéis una hija discapacitada, para que tengan esta información en sus archivos. También podéis dejar en el hospital más cercano una copia de sus informes, con una lista de los médicos que la tratan, y una copia de los documentos de sus tutores si estuviera indicado.

En casa, tendréis que tomar esta decisión. Si la consulta de vuestro médico está abierta, podéis llamar al doctor primero para contarle qué le pasa y preguntar dónde llevarla. Si es una situación de riesgo vital, no dudéis en ir a Urgencias. Estas situaciones incluyen:

- cuando vuestra hija tenga fiebre alta
- cuando vuestra hija tenga una dificultad respiratoria
- cuando una convulsión dure más de 10 minutos
- cuando vuestra hija esté inconsciente
- cuando creáis que tenga un dolor fuerte
- cuando su estómago esté distendido y duro y no desciende
- cuando una extremidad está inflamada o roja

### PARA EL MÉDICO

#### DAR LA MALA NOTICIA

CUANDO SE DA EL DIAGNÓSTICO de una enfermedad neurológica crónica como el SR es importante tener en consideración ciertas cosas. “Sobre todo, no dañar” hace referencia no sólo a las acciones, sino también a lo que se dice. Lo que se dice y cómo se dice puede marcar una enorme diferencia en la capacidad de una familia para adaptarse y afrontar el diagnóstico. Nunca es una tarea fácil, pero estas sugerencias pueden hacerlo más fácil.

## *El Equipo Padres-Médicos*

1. La comunicación de la mala noticia se realiza mejor cuando hay un tiempo, no sólo para dar la noticia, sino también para escuchar.
2. Lo que se está a punto de decir a los padres tendrá un impacto enorme en su familia, durante el resto de sus vidas. El tiempo que se invierte en las familias al principio puede influir muchísimo en sus necesidades en un tiempo futuro.
3. Se debe asegurar a los padres que no hay nada que ellos hayan hecho o dejado de hacer, para que ocurra esto.
4. Es importante dar la noticia en persona. Si tiene un estudio genético positivo, se puede llamar el día previo a la visita concertada con la familia, y comentar que hay unos "resultados preliminares del laboratorio y les gustaría comentarlos con ellos". No es bueno dar estos resultados por teléfono.
5. Intentar favorecer un entorno agradable para dar la noticia. La intimidad es un componente importante de este entorno, porque permite a la familia reaccionar a esta noticia de acuerdo con sus necesidades.
6. Se debe informar a los padres juntos si es posible. Otros miembros importantes de la familia pueden participar en posteriores reuniones, pero la entrevista inicial será mejor si sólo están presentes los padres.
7. La organización lo es todo; si la familia no puede recibir la noticia en ese momento, es mejor reprogramar la entrevista para más adelante. Frecuentemente es necesario facilitar varias sesiones para dar tiempo a que toda la información sea procesada y para que se pueda responder adecuadamente a las preguntas.
8. Se debe seguir la iniciativa de los padres para decidir cómo y cuánta información compartir. Sus preguntas orientarán al médico de qué es lo más importante para ellos ese día. Las demás cosas pueden esperar. No hay que asumir que la familia no está "preparada" para ciertas respuestas. Si han tenido el valor de hacer una pregunta difícil, merecen la mejor respuesta.
8. Es bueno empezar haciendo hincapié en los puntos fuertes de la niña, tanto físicos como emocionales. Hay mucho que decir para que se considere a la niña como una persona completa, capaz de dar y recibir amor, alegría y felicidad a pesar de sus dificultades.
10. No se trata tanto de lo que se dice, sino de cómo se dice. Se debe ser consciente de las señales de la comunicación no-verbal, y tener cuidado para comunicar lo que se quiere tanto con el lenguaje verbal como con el no-verbal. Puede que los padres sólo recuerden una parte de lo que se diga, pero recordaran la forma en la que se les diga para siempre.
11. Resulta importante transmitir una sensación de tranquilidad y de interés.
12. Es mejor ser honesto y directo, sin ser brutal. El futuro cambia cada día. Se ha de ser realista, pero no hay porqué predecir un futuro negro.
13. Se ha de evitar la "jerga médica" mientras sea posible, y, si se usan "términos médicos", se deben definir adecuadamente.
14. Es importante ofrecer respuestas a las preguntas, y estar dispuesto a esperar a través de los silencios cuando los padres sean demasiados tímidos para preguntar. Puede llevar algún tiempo, incluso, que sepan exactamente qué quieren preguntar exactamente.
15. Puede que la primera visita no sea el mejor momento para dar las peores noticias. La capacidad de los padres para impregnarse de la situación en su conjunto puede estar obstaculizada por el estrés emocional que están atravesando. Se puede concertar una visita sucesiva para una discusión con más calma y tiempo para preguntas.
16. No se ha de juzgar la reacción de la familia, pero se ha de intentar identificar las áreas en las que puede haber oportunidad para ayudar a las familias o a alguno de los familiares.

## El Equipo Padres-Médicos

17. Igual que no se debe quitar la esperanza, no se debe discutir la negación. Como parte de un proceso de duelo, la negación da un margen de tiempo para el ajuste emocional, necesario para sobrellevar el día a día. La negación se manifiesta a veces como una “compra de terapias”, y no debería despertar enfado por parte del médico. Una respuesta sincera y comedida es más útil para terminar con esta compra de tratamientos que una declaración desairada. La “compra de tratamientos” da a los padres una sensación de satisfacción cuando sienten que deberían hacer algo por su hija, en lugar de darse por vencidos y aceptar lo inevitable. La negación no suele durar mucho; el tiempo tiene su propia manera de hacer que la realidad se vea de una manera más clara.
18. Es bueno poder conocer los sueños perdidos que tenían los padres para la niña, que habían deseado, y poder asegurarles que tendrán nuevos sueños.
19. Es vital conocer los sentimientos de los padres; atravesarán una fase de shock, de negación, de duelo, de rabia y de frustración. Es importante transmitirles que el médico sabe que es una etapa difícil, pero que está ahí para ayudarles.
20. Siempre se ha de escuchar a los padres. Puede que no conozcan la jerga médica, pero conocen a su hija. Se ha de considerar a los padres como unos historiadores inteligentes con dotes para la observación y la percepción, hasta que se demuestre lo contrario. No se debe subestimar nunca el poder de su amor y dedicación.
21. Cuando la niña está presente, es importante tocarla, para hacerla sentir importante. Los padres percibirán que el médico se preocupa y sabrán que valora a la niña. Esto puede significar una importante diferencia en la confianza que los padres tengan.
22. Si no se conoce la respuesta a las preguntas de los padres, no hay que temer reconocerlo. Algunos resultados no se pueden predecir. Los padres tendrán una mayor confianza si saben que se es honesto con ellos cuando no hay respuestas.
23. No hay que olvidar hacer referencia a fuentes de información y grupos de apoyo. Es muy importante para la familia darse cuenta de que no están solos. Los padres no deberían volver a casa con las manos vacías. Se pueden escribir los números de apoyo; esto les permite tener un contacto con otros que les ayudarán. Les da un punto de partida.
24. Se debe decir a las familias que “no es fácil”, “están haciendo un buen trabajo”, y reconocer sus esfuerzos y también sus sentimientos, así como que pueden sentirse cansados y desanimados como cualquier otra persona. Se les ha de hacer saber que tampoco tienen que ser siempre “extraordinarios”.
25. Antes de que los padres se vayan, es bueno pedirles, que repitan lo que se les ha dicho en la entrevista. Esto permite aclarar cualquier error en la comunicación y refuerza el mensaje del médico.
26. Se ha de comunicar la disposición por parte del médico de estar dispuesto para cualquier pregunta que tengan en el futuro, o si necesitan un apoyo mantenido.

*¡El médico de mi hija nos dijo que no lograría hacer nada! Lloré y lloré, hasta que conocí a mis amigos Rett, que me hicieron aceptar quién es mi hija y seguir adelante. Una madre dijo “no puedes arreglarla, porque no está rota”. Qué buena advertencia. Ha habido momentos en los que he gritado contra Dios y contra el mundo. Entonces, miraba a los ojos a Sara. Son tan azules. Azules como no he visto nunca. Se ríe y se ríe despacito durante horas, y nos preguntamos qué será tan divertido. Mira al techo, como si los ángeles jugaran con ella. Esto nos da una gran calma en los momentos duros.*

*Cuando diagnosticó a Carol, el neurólogo dijo, “¿Es Carol hoy diferente en algo de cómo era ayer? ¿La queréis menos? ¿Podéis predecir el futuro? Si podéis responder NO a todas estas preguntas, lleváosla a casa, dejadle ser*

## El Equipo Padres-Médicos

*una niña pequeña PRIMERO, queredla, no perdáis la ocasión para cualquier nueva aventura y ¡confiad en vuestro instinto!” Sus palabras fueron sencillas, pero nos abrieron los ojos. Aprendí a no perder nunca de vista a CAROL. El SR NO es lo que Carol es, sólo es cómo recorre su camino a través de la vida. Nunca olvido celebrar la magia de Carol.*

*Cuando vimos por primera vez al médico, nos dijo que iba a hacer una prueba para descartar el Rett, pero que estaba bastante seguro de que no lo tendría. Dijo, “Es una enfermedad muy grave”, y nos avisó de no mirar nada en Internet. A pesar de su advertencia, encontramos mucha información y apoyo en la página web de la IRSA. No sé qué hubiéramos hecho sin esto.*

### GUÍA DE CUIDADOS EN EL SÍNDROME DE RETT PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

*Poned esta información con los documentos de vuestra hija*

**Aerofagia:** tragar aire puede ser importante y puede interferir con la ingesta y con el esfuerzo para la respiración completa. Raramente se requiere una descompresión médica.

**Alergias:** No hay un riesgo específico relacionado con el SR.

**Bruxismo:** el rechinar de dientes puede ser importante, pero no ocurre durante la noche. Es importante consultar con un odontólogo pediátrico, pero los niños no llegan a desgastar el diente hasta la médula dental.

**Capacidad de movimiento:** las contracturas se desarrollan a lo largo del tiempo, porque las niñas suelen tener las extremidades superiores flexionadas y pronadas, y las extremidades inferiores flexionadas con una disminución de la dorsiflexión del tobillo. Se debe valorar el grado máximo de movilidad pasiva. La reducción de la actividad de fisioterapia o terapia ocupacional a lo largo del tiempo puede llevar al desconocimiento de esta complicación.

**Convulsiones:** la mayoría de las niñas con SR tiene convulsiones clínicas. Se realiza generalmente un EEG inicial, durante la fase de regresión, que puede ser anormal con o sin convulsiones clínicas. Las convulsiones pueden ser motoras generalizadas, parciales complejas, atónicas, o mioclónicas, y pueden ser fáciles de tratar o muy complejas y refractarias.

**Densidad ósea:** es posible que la osteopenia no se pueda prevenir incluso a pesar de la ingesta adecuada de calcio, que, aún así, es importante. Las niñas con SR tienen riesgo de sufrir fracturas patológicas.

**Diagnóstico clínico:** la niña debe cumplir una serie de criterios necesarios, y no debe tener los criterios de exclusión.

**Diagnóstico molecular:** la prueba para la mutación de *MECP2* está disponible en varios laboratorios. Un diagnóstico negativo no descarta el diagnóstico clínico, pero un diagnóstico positivo sí lo confirma.

**Dinámica familiar:** se ha de valorar el estado de ánimo de los padres, su situación laboral, el apoyo que reciben del resto de la familia y por parte de otros servicios de la comunidad. Los hermanos tienen necesidades especiales en esta situación; pueden aparecer trastornos del estado de ánimo, o comportamientos de externalización. Algunas familias pueden beneficiarse de ciertas ayudas económicas.

**ECG:** se ha descrito la aparición de un intervalo QT corregido prolongado en las niñas con SR, y podría ser un riesgo vital. Se debería realizar un ECG basal y repetirlo cada cierto tiempo; no se sabe cada cuánto tiempo, pero se ha sugerido que sea cada 3 años.

## *El Equipo Padres-Médicos*

**Escoliosis:** los signos iniciales de la escoliosis generalmente aparecen hacia el final de la primera década de la vida, con una posible rápida progresión durante la segunda. La frecuencia es variable de un estudio a otro, pero es lo suficientemente frecuente como para que se realice una valoración en cada control clínico.

**Estadios de Tanner:** la pubertad precoz puede aparecer en niños con problemas neurológicos. Reconocer la aparición del botón mamario da tiempo a la familia para prepararse para la menstruación.

**Estreñimiento:** se debe tratar enérgica y activamente, pensando en la prevención desde el momento del diagnóstico. La fibra en la dieta puede ser adecuada, pero se ha de revisar la ingesta diaria de agua, que suele ser escasa. Pueden estar indicados ciertos métodos habituales de tratamiento: Micralax, aceite mineral, lactulosa, estimulantes y enemas sólo si son necesarios.

**Examen neurológico:** una dificultad progresiva en la función motriz se instaura a lo largo de los años, y puede empezar con un aumento de la espasticidad en los tobillos. Una rápida valoración de los pares craneales, las masas musculares, el tono y la coordinación se pueden realizar como parte del examen físico rutinario.

**Fármacos:** se ha de hacer una lista, como siempre. Hasta que se tenga un mayor conocimiento, se han de intentar evitar los fármacos que favorecen el estreñimiento o afectan a la conducción cardíaca.

**Hiperventilación/apnea:** los trastornos de la respiración ocurren sólo durante el día, y pueden estar relacionados con una disfunción del troncoencéfalo. Por sí mismos, no constituyen un problema de salud, pero deben ser anotados en la historia clínica.

**Mantenimiento de la salud:** todos los problemas comunes son importantes. Las vacunas no están contraindicadas en el SR. Se puede consultar la última edición del *AAP Redbook (el Libro rojo de la Asociación Americana de Pediatría)* para los cambios más recientes.

**Motricidad oral:** la disfagia orofaríngea es frecuente en el SR. Las niñas pueden desarrollar una dificultad para masticar, mover la lengua o tragar, que pueden dificultar una nutrición adecuada o contribuir a síntomas respiratorios (aspiración, tos o atragantamiento durante las comidas).

**Nivel de desarrollo:** la valoración de las funciones basales de movilidad, comunicación, alimentación y sueño se debe registrar, y se han de anotar los cambios a lo largo del tiempo.

**Perímetro craneal:** la desaceleración del crecimiento del perímetro craneal es uno de los criterios diagnósticos para el SR. La mayoría de las niñas con SR, pero no todas, desarrollan una microcefalia adquirida con un PC por debajo del percentil 2 para su edad.

**Peso para la edad:** una escasa ganancia de peso es una complicación frecuente del SR. Como es una medida del estado de nutrición de obtención fácil, el peso en función de la altura debería anotarse en cada visita. El fallo en el crecimiento no parece estar relacionado con un aumento de los movimientos involuntarios de las manos.

**Programa escolar:** las niñas con SR tienen derecho a recibir una educación pública apropiada desde los 3 hasta los 21 años de edad en Estados Unidos. En ocasiones puede que tengáis que hacer énfasis en que no se trata de una enfermedad degenerativa y que se puede lograr la estabilidad y el progreso en algunas áreas.

**Terapias:** la terapia ocupacional y la fisioterapia son extremadamente importantes para mantener las habilidades físicas y funcionales. El lenguaje deberá orientarse en formas alternativas/ aumentativas de comunicación, usando la mirada, o aparatos que funcionen con interrup-

## *El Equipo Padres-Médicos*

tores o conmutadores; la comunicación facilitada\* no es aconsejable, porque datos de estudios experimentales bien diseñados no apoyan su uso continuado. La musicoterapia y la equinoterapia también son muy útiles.

**Valoración auditiva:** todos los niños con retraso del lenguaje o pérdida del mismo, debe tener una valoración auditiva. Son válidos tanto la audiometría con estímulo visual como los potenciales auditivos de troncoencéfalo. Las otoemisiones acústicas no son un sustituto adecuado.

**Valoración oftalmológica:** todos los niños con una regresión del desarrollo que implica algo más que el lenguaje y las habilidades sociales (como ocurre en el autismo) deben de pasar por una valoración del fondo de ojo con dilatación pupilar por parte de un oftalmólogo pediátrico para descartar enfermedades neurodegenerativas como la ceroidolipofuscinosis (enfermedad de Batten).

*“El amor cura a la gente, tanto a quienes lo dan  
como a quienes lo reciben”*

DR. KARL MENNINGER

Como padres y familiares de niñas Rett, queremos manifestar nuestro más profundo agradecimiento, a los autores, colaboradores y patrocinadores de esta sección:

### USA:

Alan Percy, M.D., Dawna Armstrong, M.D., Richard Altschuler, Ph.D., Lisa Forman, Ph.D., Carolyn Schanen, M.D., John Cristodoulou, FRACP, Ph.D, ARCPA, John Bodensteiner, M.D, Tina Iyama-Kurtyz, M.D.

### España:

Hospital San Juan de Dios (Barcelona): Dra. Mercedes Pineda, Dra. Ana Roche, Dra. J. Armstrong, Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia): Dr. J. I. Mendoza, Dra. R. M. Murria, Dra. S. Mayo, Dr. I. Canós.

\* Comunicación facilitada: uso de un soporte con letras sobre las que el niño va señalando las que forman el mensaje que quiere transmitir, a través de una persona que “facilita” la elección de las letras sujetando y orientando el brazo de la niña.



C/ Sollana, 28 bajo  
46013-Valencia  
Telf./Fax 96 374 03 33

[www.rett.es](http://www.rett.es)  
e-mail: [info@rett.es](mailto:info@rett.es)