

Capítulo 1

TENGO TANTAS PREGUNTAS...



¿Qué es el Síndrome de RETT?

El Síndrome de Rett (SR) es un trastorno sin precedentes del desarrollo que empieza en la primera infancia, y que se da casi exclusivamente en niñas. Se encuentra en una amplia gama de grupos raciales y étnicos repartidos por el mundo.

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*. Las mutaciones se producen de forma natural en cualquiera de nosotros todo el tiempo y casi nunca causan problemas, pero un cambio genético específico todavía no identificado, desemboca en esa entidad que llamamos SR. Esa mutación provoca la escasez o ausencia de un "factor" específico, necesario para el normal desarrollo de determinadas regiones del cerebro responsables de funciones sensoriales, emocionales, motoras y autónomas. El desarrollo parece ser normal en la primera infancia hasta que se necesita el "factor" para la evolución cerebral ulterior. Sin este "factor", ciertas regiones del cerebro no maduran desde el punto de vista del desarrollo. Esto explica porqué la niña parece que se desarrolla normalmente en sus primeros meses de vida.

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 esporádica, simplemente ocurre porque sí y no se repite en una misma familia.

¿A qué edad comienza el Síndrome de RETT?

La edad de comienzo del SR, así como la severidad 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.

Quando McKenna nació, supe que por fin había sido recompensada por todos los sufrimientos pasados ¡No sólo era increíblemente bella, sino que también estaba sana! ¡Con sus 20 dedos! Cuando empezó a decir "Papá" y "Mamá" con tan sólo cinco meses, ya estaba dispuesta a matricularla en una guardería para superdotados. Era un bebé muy pasivo, que establecía contacto visual y sonreía constantemente, pero nunca intentaba incorporarse o jugar con los aros que colgaban de su cuna. Se dedicaba a dar vueltas sobre sí misma y nunca lloraba. Yo empecé a preocuparme, pero mis amigos

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

me dijeron que estaba exagerando. La hice evaluar a los 13 meses y empezaron los ejercicios con una fisioterapeuta y un logopeda. A los 15 meses todavía no podía mantener el peso de su cuerpo, pero cruzaba y descruzaba sus dedos constantemente. Dejé de parlotear y de mantener la mirada. Durante el verano, a ratitos, se arrastraba "al estilo militar", y luego dejó de hacerlo. También dejó de mirar sus libros, que eran su pasatiempo favorito, y empezó a pegarse en la cabeza. Fue sometida a todas las exploraciones habidas y por haber. Casi todas resultaban normales. Su EEG estaba ligeramente alterado. Con el tiempo, su parloteo volvió, así como su contacto visual.

¿Qué clase de déficits tendrá?

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?

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que **el SR es un trastorno del desarrollo y no un trastorno degenerativo que vaya empeorando con el tiempo**. Salvo enfermedad o complicaciones, cabe esperar que la paciente llegue a la edad adulta.

¿Con qué frecuencia ocurre el SR?

A menudo, se suele diagnosticar erróneamente el SR como autismo, parálisis cerebral o retraso inespecífico del desarrollo. Aunque muchos profesionales de la medicina no están tal vez familiarizados con el SR, éste es una causa relativamente frecuente en las niñas de retrasos en el desarrollo. 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 todo recién nacido.

¿Cómo se diagnostica el S.R.?

En estos momentos no hay un test específico que diagnostique el SR, pero esperamos que exista pronto uno. El diagnóstico se hace después de descartar otros trastornos que tienen "marcadores biológicos". El médico de tu hija seguramente pedirá uno o más de los siguientes análisis para excluir la posibilidad de un trastorno neurometabólico o neurodegenerativo conocido:

Sangre: Recuento de hematíes, leucocitos y fórmula leucocitaria, Proteinograma, Electrolitos, Creatinina, Urea, Enzimas hepáticos (GOT, GPT, y GT), Cobre y Ceruloplasmina, Lactato y Amonio, Prolactina, Hormonas Tiroideas (TSH y T4-Libre), Cariotipo, ADN y DHPR.

Orina: Mucopolisacáridos, Oligosacáridos, ácidos orgánicos, aminoácidos, ácido orótico, monoaminoxidasa.

Líquido Cefalorraquídeo (LCR): inmunoelectroforesis, metabolitos de las monoaminas, endorfinas, serotonina y neurotransmisores (adrenalina/noradrenalina/dopamina).

Piel: cromosomas (cultivos de fibroblastos), microscopía electrónica.

Rayos X: TAC, Resonancia Magnética y Resonancia Magnética con Espectroscopía del cerebro.

Análisis Neurofisiológicos: E.E.G. (electroencefalograma), E.M.G. (electromiografía), V.C.N. (velocidad de conducción nerviosa), Potenciales Evocados.

Ojos: E.R.G. (electrorretinograma), P.E.R. (potenciales evocados retinianos)

Genética y Genealogía: estudio de la historia familiar y del gen Me CP2 y sus mutaciones en el cromosoma Xq28.

¿Qué trastornos se deben excluir?

Hay que descartar otras posibles enfermedades que pudieran parecerse al SR. Cabe citar, entre ellas, el Síndrome de Angelman (síndrome de la marioneta feliz), y el síndrome de Prader-Willi, trastornos metabólicos como el déficit de OCT (ornitil carbamil transferasa), trastornos de los ácidos orgánicos y de los aminoácidos; enfermedades de depósito, alteraciones mitocondriales, y la enfermedad de Batten. Como no existen tests científicos para ellos, se confunden a menudo con el autismo y la parálisis cerebral.

¿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 tasa 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 tendencias autísticas a edades tempranas, estos rasgos disminuyen o desaparecen con el tiempo.

¿Cómo se hace el diagnóstico del S.R?

Una vez que se han descartado otros trastornos, hay que pensar en el Síndrome de Rett. El diagnóstico del SR es clínico, es decir, basado en signos y síntomas que uno puede observar. El médico de tu hija estudiará a fondo las primeras etapas de su crecimiento y desarrollo, y evaluará su historial médico y físico, así como su evolución neurológica. Para hacer el diagnóstico, los especialistas recurren a los "Criterios Diagnósticos del SR", que han sido desarrollados por las máximas autoridades del mundo en SR. Tu hija puede pertenecer a una de estas tres categorías:

SR Clásico: aquellas que encajan en las directrices de los "Criterios Diagnósticos"

SR Provisional: edad 1-3, con algunos signos clínicos de SR, pero no los suficientes para coincidir plenamente con los "Criterios Diagnósticos".

SR Atípico: aquellas que no se ajustan a todos los "Criterios Diagnósticos" del SR clásico. El diagnóstico del SR Clásico debe incluir por lo menos tres de los criterios primarios y cinco de los "Criterios de Apoyo". Los casos atípicos suponen un 15 % de los casos diagnosticados.

Entre las variantes del SR. Atípico están:

SR de comienzo congénito: el retraso evolutivo se nota poco después del nacimiento y no existe un periodo inicial de desarrollo normal; o las crisis epilépticas empiezan antes del periodo de regresión.

SR de comienzo tardío: los signos se retrasan más allá del inicio típico a los 18 meses, en algunos casos hasta los 3 ó 4 años.

SR con habilidades manuales y habla preservadas: los síntomas son más leves e incompletos. La edad de inicio es a los 3 ó 4 años.

SR en varones: los niños con SR pueden no presentar los mismos síntomas que las niñas. Los científicos están ahora investigando si los niños con SR pudieran tener una patología más debilitante que las niñas, y por ello no ser reconocidos.

Amy es atípica. Tenía 5 años cuando fue diagnosticada como retrasada mental/autista. Yo simplemente creía que era una niña tranquila y dulce, con sus manías. No sujetaba el sonajero ni agarraba las cosas como había hecho mi primer hijo. No "jugaba" con nada. Sólo hacía algo cuando estaba preparada. Sabía contar hasta 10 cuando tenía tres años. Sabía chasquear los dedos. Sabía montar en triciclo. Podía pegar a su hermano mayor. No hablaba mucho pero su vocabulario era el adecuado para su edad. Tenía cuatro años y estaba en preescolar cuando pregunté en el Colegio sobre sus progresos. ... Ésta es la edad en la que la mayoría de los niños aprenden los colores, formas, etc., Amy no. Cabría afirmar que se estabilizó a los 5 años cuando comenzó lentamente una regresión y a retorcerse las manos.

¿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.

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Todos los criterios siguientes son necesarios para diagnosticar el SR:

- Un periodo de desarrollo aparentemente normal hasta los 6-18 meses.
- Una perímetro cefálico normal al nacer, seguido de una disminución del ritmo de crecimiento de la cabeza con la edad (de 3 meses a 4 años).
- Un lenguaje expresivo seriamente deteriorado y una pérdida de las habilidades manuales propositivas que se suman para dificultar la valoración de la inteligencia y del lenguaje receptivo.
- Movimientos repetitivos de las manos, 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.
- Oscilaciones del torso, que pueden afectar también a los miembros, particularmente, cuando está alterada.
- Si es capaz de andar, será de forma inestable, con los pies separados, y con las piernas rígidas y de puntillas.

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 joven, 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.

- Disfunciones respiratorias que incluyen la retención de la respiración (apnea), la hiperventilación y la deglución de aire, que pueden provocar hinchazón y distensión abdominal.
- 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.
- Crisis epilépticas.
- Rigidez muscular/espasticidad/contracturas en las articulaciones, que aumentan con la edad.
- Escoliosis (curvatura de la columna vertebral).
- Rechinar de dientes (bruxismo).
- Pies pequeños (en relación con la estatura).
- Retraso en el crecimiento.
- Reducción de la grasa corporal y de la masa muscular (pero tendencia a la obesidad en algunas adultas).
- Pautas de sueño anormales e irritabilidad o agitación.
- Dificultades para masticar y/o tragar.
- Mala circulación en las extremidades inferiores, pies y piernas fríos, y de color rojoazulado.
- Disminución de la movilidad con la edad.
- Estreñimiento.

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.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

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

- Hipertrofia (aumento de tamaño) de los órganos vitales u otros signos de enfermedades de depósito.
- Pérdida de visión debido a alteraciones de la retina o atrofia óptica.
- Microcefalia al nacer.
- Existencia de trastornos metabólicos identificables u otros trastornos degenerativos heredados.
- Alteraciones neurológicas adquiridas a consecuencia de una infección severa o de un trauma craneal.
- Datos de un retraso de crecimiento en el útero.
- Pruebas de lesión cerebral adquirida después del nacimiento.

Yo sé que se supone que el SR se detecta entre los 18 meses y los 2 años, pero muchas veces no sabemos qué hay que buscar. Nuestra hija fue diferente desde que nació, pero pensamos que simplemente era tranquila y dulce. A los 18 meses, el pediatra nos dijo que me estaba obsesionando, lo que me calló la boca por algún tiempo. Empezamos a pensar que Amy simplemente bailaba a un ritmo distinto. A los 4 años ya no podíamos negar que estábamos ante una situación diferente. Para entonces, habíamos tenido otra hija que había cumplido 2 años y ya estaba a años luz por encima de Amy en comprensión y habilidades naturales. Cuando tenía 19 años pusimos un álbum repleto de fotos de Amy ante los investigadores, que señalaron signos del SR incluso a los 3 meses. Y una vez más en todas las fotos, estaban los signos que no habíamos sabido buscar.

¿Se da el Síndrome de Rett predominantemente en una raza?

No. Un amplio estudio de la población en Texas ha revelado que la incidencia del SR en los afro-americanos e hispanos de los EE.UU. es comparable a la de los americanos blancos.

¿Qué son las etapas del SR y qué significa cada una?

Etapas 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 extenderse hasta 1 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.

La única diferencia entre Megan y su hermano estaba en la forma de jugar. El mundo actuaba sobre Megan mientras que Connor actuaba sobre el mundo. Generalmente, Meg aceptaba que las cosas ocurrían y no intentaba entenderlas.

Etapas 2. Comienza entre 1 y 4 años y suele durar de semanas a meses. Se observa una aminoración 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 duerme. 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 periodos de inestabilidad, especialmente cuando está nerviosa. Los patrones de la marcha son inestables, con movimientos faltos de coordinación y temblorosos. La iniciación del movimiento puede ser dificultosa. 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.



Meg anduvo a los 12 meses, exactamente a la misma edad que su hermano menor. Su regresión fue algo lenta, primero cognitiva y luego, la regresión física que fue bastante rápida. Era una niña con un desa-

rollo normal hasta los 15-18 meses. Decía unas 15 palabras más o menos, incluyendo "Mamá y Papá". Yo sentía que algo iba mal, pero aún no podía decir qué era. No parecía capaz de poder imitar como el hijo de mi amiga por mucho que yo lo intentara y no conseguía entender el concepto de la diversidad de formas. Las habilidades motoras gruesas y finas eran normales o algo avanzadas. A los 18 meses, ya había perdido algunas palabras y había aprendido una nueva: "burbujas". Los doctores todavía no pensaban que algo iba mal. Yo creo que la regresión cognitiva se produjo entre los 18 y los 30 meses. Llegó a parecer autista durante ese período y estaba obsesionada con colorear. Teníamos marcas de cera por toda la casa. Alrededor de los 32-36 meses empezó a perder el uso de las manos y a frotarse los dedos. Fue entonces cuando se elevó su tono muscular y perdió la capacidad de agacharse y todo uso de las manos y su marcha se hizo muy rígida y temblorosa. Perdió también la capacidad de subir escaleras pero luego la ha recuperado. A los 4 años empezó a tener crisis epilépticas.

Etapa 3. Normalmente empieza entre los 2 y los 10 años inmediatamente después del período destructivo rápido, y 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 autísticos y un buen contacto visual. Muestra más interés por lo que hay a su alrededor, está 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 está en la etapa 3. No padece trastornos de la alimentación ni ningún problema vascular serio. Estoy muy contenta del estado de Ashley hoy, 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.

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 luego dejaron de hacerlo. La **etapa 4-B** cubre 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 las ellas. En general, las mujeres con SR parecen más jóvenes de lo que realmente son.



Heather tiene 22 años. Su contacto visual ha mejorado con los años: en sus primeros años era muy escaso, pero ahora mira a la gente y especialmente a los hombres (pestañea y flirtea descaradamente) lo que nunca hizo cuando era más joven. También ahora abraza a la gente, cosa que tampoco hacía antes. Es muy cariñosa, pero siempre a su modo y cuando ella quiere. Si invade su espacio sin su permiso mantendrá las distancias con un gesto de la mano o del pie. Es particularmente posesiva con el sofá y acabará empujando a la gente fuera, uno por uno, hasta que tenga al menos el sitio necesario para su uso personal, y sin que nosotros nos demos cuenta hasta que ya lo ha hecho. Tiene mucho sentido común a la hora de planificar sus movimientos y me gustaría saber cómo lo hace, porque su visión periférica, es claramente mejor que su mirada "hacia delante". Disfrutamos con cada nuevo avance por minúsculo que sea. El cariño fue algo inesperado (que ha surgido sólo hace 2 a 3 años), y cuando nos abraza, sonrío de oreja a oreja.

¿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. El curso del SR está predeterminado, y varía de una niña a otra, incluyendo la edad, la rapidez y la severidad de los síntomas. Por ello, dos niñas de la misma edad pueden parecer completamente diferentes.

Katie no sufrió realmente una regresión, simplemente dejó de progresar y comenzó un estancamiento que duró dos años. Parecía un bebé de 18 meses, pero sus ojos me decían que ella entendía.

¿Se puede predecir la gravedad?

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.

Me apasiona leer sobre los progresos que se han notificado en las niñas Rett de todas las edades. Cuando me di cuenta por primera vez que Leah sufría el SR, tenía ya dos años y sentí que la mala suerte se había cebado conmigo por partida doble; primero por todas las carencias que ya padecía y luego porque, según el diagnóstico, podría llegar a ser peor. Ahora ha cumplido 5 años y todo lo que puedo ver son avances, cada uno de ellos pequeños peldaños en una escala "normal", pero enormes para nosotros.

¿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. 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 la edad madura. Experimentan una gama completa de emociones y muestran su personalidad atractiva 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.

¿Qué causa el SR?

Se cree que el SR es un trastorno genético que detiene el desarrollo o produce un fallo en la maduración cerebral. Parece ser que ocurre cuando los subgrupos de neuronas y sus conexiones (sinapsis) sufren una alteración durante una fase muy dinámica del desarrollo cerebral. Esta desviación ocurre en los primeros meses de vida, cuando se da habitualmente una sobreproducción de sinapsis, para reducirse, "podarse", más tarde en número en los adultos normales. En el SR parece que existe una infraproducción, o posiblemente una "poda" excesiva. Los investigadores están examinando cuidadosamente los cromosomas y genes candidatos, cuya alteración pueda ser responsable de la falta de maduración del corazón, del sistema nervioso central y del aparato gastrointestinal, todos ellos afectados en el SR y que puedan ser el resultado de esta interrupción.

¿Qué están buscando los investigadores?

Algunos expertos opinan que el SR puede tener más de una causa, posiblemente dos o tres ubicaciones genéticas, que implican a dos o tres errores bioquímicos. Esto justificaría los distintos grados de habilidad en las niñas con SR, que podrían tener diferentes combinaciones del error. Por ejemplo, hay tres tipos de síndrome de

Down y se piensa que el autismo representa por lo menos diez enfermedades diferentes. Otros expertos creen que en el SR hay un único gen alterado. Desde este punto de vista, se explica que la intensidad de los síntomas sea tan variable por las diferencias en los patrones de inactivación del cromosoma-X en cada niña, lo que les permite desconectar el gen Rett en algunas de sus células (más en el Cap. 18).

¿Qué medicamentos se han ensayado?

L-Dopa: es una forma sintética de la dopamina. Se ha comprobado que sirve para mejorar la rigidez durante la fase de deterioro motor (Etapa 4), pero no produce una mejoría de carácter permanente.

Naltrexona (Revia®): es un antagonista de los opiáceos, usado para aliviar los efectos del “subidón” de la droga en los adictos. Se usó en el SR debido al nivel extraordinariamente alto de sustancias químicas en el cerebro, producidas de forma natural y parecidas al opio y llamadas endorfinas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de las niñas con SR, y a su menor respuesta al dolor. El estudio se limitó a la dosis de 1 mg/kg/día y no arrojó unos resultados espectaculares. Estudios independientes han demostrado sin embargo, que el uso de la Naltrexona, en dosis mayores o menores, puede ser beneficioso para controlar la respiración irregular y las convulsiones, y para aliviar los episodios de gritos. Esto parece deberse a los efectos sedantes del fármaco. Un aspecto negativo del estudio, fue que los resultados en las escalas de Bayley de desarrollo infantil resultaron significativamente peores durante la administración del fármaco en comparación con un placebo, posiblemente debido a su efecto sedante. Otro inconveniente es la pérdida de apetito.

Mi hija ha sido tratada con Naltrexona y ha mostrado una gran mejoría. Ya no tiene anomalías respiratorias y ha recuperado su pequeña y dulce personalidad, además vuelve a dormir toda la noche.

Bromocriptina (Parlodel®): es un fármaco que mejora el funcionamiento del sistema de la dopamina en el cerebro. Un ensayo de la sustancia puso de relieve mejoras iniciales en la comunicación, un descenso en la agitación y una reducción en los movimientos de las manos en la 1.ª fase; sin embargo, cuando se dejó de suministrar, los síntomas reaparecieron y la reintroducción de la medicina no trajo consigo las mejoras iniciales. Se ha descubierto que esta medicina es más efectiva en las niñas con síntomas leves.

Mi hija no hacía otra cosa que dormir, parecía no reaccionar ante el mundo. Cuando se le suministró Bromocriptina se espabiló tanto que hasta otras personas pudieron ver que estaba reaccionando realmente frente a su mundo. Atravesamos un período tras una neumonía/septicemia en que su neurólogo decidió cambiar a Pergolida (Pharken®=Permax®), y yo celebré la decisión. Mary mantiene la deambulación y su afectividad es muy evidente. Creo que desde que hemos probado estas medicaciones, el mundo de Mary se ha abierto y así los demás reconocen su inteligencia. Ella usa el aparato “IntroTalker”, ha demostrado aptitudes artísticas, pide libros de adultos para leer y está empezando a recibir lecciones de piano, lo que la entusiasmó tanto que casi tiró sus patatas fritas cuando se lo dije.

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 los que toman anticonvulsivos. 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. Actualmente se están llevando a cabo estudios en este campo con un grupo numeroso de niñas con SR.

La carnitina ayudó a Amanda con el cansancio y la falta de fuerza, aunque ella antes ya sabía ponerse de pie y andar, pero no muy bien. Le costó de dos a tres meses adquirir fuerzas. El cansancio, en cambio, mejoró inmediatamente.

Mi hija de 32 años ha estado tomando L-carnitina durante más de 2 años, y nosotros no podríamos pasar sin el medicamento. Le permite permanecer despierta y alerta durante más tiempo. Puede sentarse durante una clase de 2 horas despierta y espabilada la mayor parte del tiempo, °aunque hay veces que da cabezadas!. También permanece despierta ahora por las tardes, mientras que anteriormente dormía dos o tres horas. Y en algunas ocasiones aún tiene suficiente energía para comunicarse un poco por las tardes, hecho que sólo lograba por las mañanas.

Danielle empezó a echarse dos siestas de una hora en vez de dormir todo el día. Estaba más interesada por su entorno e incluso por la comida. Su terapeuta ocupacional y su fisioterapeuta nos preguntaron qué habíamos cambiado, porque Danielle ahora intentaba hacer el trabajo con ayuda. Empezó a sujetar el biberón y al cabo de tres meses comenzó a ponerse de pie con ayuda. Danielle está haciendo progresos de nuevo y desarrollando nuevas habilidades. Sus vocalizaciones han mejorado, se incorpora agarrándose al sofá y se pone más erguida cuando está sentada. También alarga las manos para que la tomen en brazos y las usa para poner en marcha los juguetes. Y, por encima de todo, ha pasado del segundo percentil en peso al percentil 30 en 9 meses, es feliz todo el tiempo y lucha mejor contra las infecciones. La carnitina parece haber disminuido también sus problemas con el estreñimiento. No sé si los progresos de Danielle son debidos a la carnitina o a la etapa del SR en que se encuentra, pero ni se me ocurriría quitarle la medicación a la niña ahora.

Dos semanas después de empezar con la carnitina se había vuelto diferente. Ahora tiene un gran contacto visual, ha empezado a gatear y nos sigue por toda la casa, sonríe y reacciona con los demás y con su entorno.

Rae Anne tenía una grave deficiencia de carnitina. Dejó de tomar Valproato (Depakine®) y empezó con clonazepan (Klonopin®=Rivotril®) y L- Carnitina (Carnitor®= Carnicor®), líquido. Rae Anne no tiene convulsiones desde entonces. Alguien sugirió que quizá el cuerpo de Rae no producía carnitina de forma natural como debería, pero no se le encontró ningún fallo metabólico, lo que indica que fue el Depakine® el causante del problema. Rae Anne responde bien al Carnitor®. Le gusta su sabor y come enormes cantidades de comida. Ha ganado 10 libras (5 Kg) desde el pasado verano. Su cabello es sano y brillante y ¡ya no tiene convulsiones!

Danielle toma carnitina desde el año pasado. Las mejoras observadas son una mayor capacidad de mantener la atención, menor sueño diurno, mayor movilidad y adquisición de nuevas habilidades, mejora del tono muscular, más vocalizaciones, aumento de peso, menores problemas con el estreñimiento y menos crisis epilépticas.

Después de 3 meses ha mejorado increíblemente. Todo el mundo comenta lo bien y activa que está. Solía estar tumbada boca abajo o boca arriba durante todo el día. Podía rodar pero nunca lo hacía para desplazarse, ahora se balancea a cuatro patas o gatea apoyándose en sus codos o barbilla y en las rodillas. Pasa frecuentemente de la posición echada a la posición sentada. Se vuelve a mirarte en el acto cuando entras en su habitación y te sigue con la mirada mientras atraviesas la habitación. Ha empezado a decir " U-uhhh" cuando no quiere algo y "U-huhhh" cuando lo quiere. Oímos muy fuerte esos sonidos cerca de 20 minutos cada noche ahora. Llora y hace pucheros cuando mi marido se va a trabajar por las mañanas. Elige entre tres fotos de colores. Puede que sea tan sólo una nueva fase; pero creemos que es la carnitina.

¿Cuál es su esperanza de vida?

Debido a lo raro del SR se sabe muy poco sobre el pronóstico a largo plazo y la esperanza de vida. La mayoría de las niñas conocidas tienen menos de 18 años. A menudo es muy difícil identificar chicas mayores y mujeres debido a la falta habitual de historiales médicos exhaustivos de la infancia y desarrollo. Sin embargo, hay

estudios que han determinado que una niña con SR tiene el 95 % de posibilidades de llegar a hasta la edad de 20-25 años, cifra comparable al 98 % de probabilidad para la población femenina de los EE.UU. Entre los 25 y 40 años la tasa de supervivencia cae al 69 % en el SR, frente al 97 % en la población femenina general. La esperanza media de vida de una niña diagnosticada de SR puede superar los 47 años. Probablemente hay muchas mujeres de 40 a 50 años que tengan el SR pero han sido muy pocas las estudiadas como para elaborar estadísticas fiables para después de los 40 años. Aunque estas estadísticas muestran que la esperanza de vida es menor en el SR, no es tan baja como en otras enfermedades neurológicas similares.

¿Cuáles son las causas de la muerte?

Es importante señalar que sólo el 5 % de los casos notificados al I.R.S.A (Asociación Internacional del Síndrome de Rett) han tenido un desenlace fatal. Esto significa que el 95 % de las diagnosticadas todavía viven. 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 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. Otras muertes han sido debidas a una 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.

Cuándo 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. Tú puedes participar en las investigaciones o estudios que nos ayudarán a entender el SR. Por favor, plantéate 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.

¡Nunca dejes que la decepción de ayer nuble los sueños del mañana!

¿Qué nos ha enseñado la investigación acerca del SR?

Los estudios han revelado que, aunque el cerebro es un 30 % más pequeño de lo normal, no hay malformaciones obvias, anomalías groseras o signos de infección. Hay una mayor densidad de empaquetamiento neuronal. Esto significa que las células deberían estar más separadas, pero en el SR están muy cercanas, porque las conexiones entre ellas no están bien desarrolladas a lo largo de las vías. Las neuronas son de un tamaño reducido y hay una disminución de las dendritas (o ramificaciones), lo que afecta a las funciones como el pensamiento, la acción y las emociones. El número de sinapsis (de las células del cerebro con otras células del cerebro), es cerca de la mitad del normal. Las anomalías en múltiples áreas del cerebro pueden justificar los siguientes síntomas clínicos:

Lóbulo Frontal: el riego sanguíneo cerebral aparece reducido, particularmente en las regiones frontales del cerebro. La imagen que da se parece a la de un bebé en su vida. Este área es necesaria para el estado de ánimo y la emoción.

Núcleo Caudado: mucho más pequeño de lo normal; se relaciona con la cognición, la conciencia y el comportamiento.

Putamen: no hay cambio anatómico, es necesario para el movimiento.

Lóbulo temporal (sistema límbico): no hay cambio anatómico; necesario para la memoria, aprendizaje, emoción y comportamiento.

Cerebelo: reducción de algunas poblaciones celulares; necesario para el equilibrio.

Hipocampo: no hay cambio anatómico excepto que es más delgado; necesario para elaborar la información.

Substancia Nigra: marcada reducción en el pigmento, melanina, y degeneración de las células; necesario para el movimiento y el pensamiento crítico.

Médula (tronco cerebral): pruebas muy sugerentes de inmadurez en el tronco cerebral, que provoca problemas en el sistema nervioso vegetativo, como el sueño, la salivación, la respiración, el ritmo cardíaco, la deglución, la movilidad intestinal, la circulación sanguínea en manos y pies, y una menor sensibilidad al dolor.

Neurotransmisores: disminuidos. Estos incluyen:

- 1) La Dopamina: necesaria para el movimiento y el pensamiento crítico.
- 2) La Acetilcolina: necesaria para la memoria, el conocimiento y el control de movimientos.
- 3) El glutamato: necesario para la plasticidad cerebral, importante en las crisis cerebrales y en la muerte celular.



¿Qué ha descubierto la investigación?

El SR ha sido descrito como un trastorno neurodegenerativo, con un pronóstico muy desfavorable y escaso potencial para aprender. Los estudios científicos han identificado ahora al SR como un **trastorno causado por la detención del desarrollo**, que comienza un poco antes o después del nacimiento en un período crítico para la formación del cerebro y las sinapsis.

El Síndrome de Rett es una Entidad Causada por la Detención del Desarrollo

Datos Clínicos de Apoyo

- Comienzo temprano.
- Perímetro cefálico normal al nacimiento.
- Tono muscular bajo.
- Llanto débil y poca succión (mamar).
- Cuarto dedo del pie anormalmente corto.
- Mejora en el aprendizaje y adquisición de nuevas habilidades.

Datos Neurobiológicos de Apoyo

- Cerebro pequeño (12-33 % de reducción).
- Ausencias de malformaciones, depósitos, desmielinización, infección o gliosis.
- Afectación de arborizaciones dendríticas, diferenciación celular y crecimiento neuronal.
- Neuronas pequeñas con un aumento del empaquetamiento celular, migración no afectada.
- Adelgazamiento del hipocampo.
- Afectación significativa del núcleo caudado.
- Disminución de la melanina (pigmento) en la Substancia Nigra.
- Falta de neuronas olfativas maduras (olfato).

Datos Inmunoquímicos de apoyo

- Déficit colinérgico temprano que influye en la diferenciación dendrítica.
- MAP 2 disminuida o ausente en la capa interna del córtex.

Estos estudios dieron un vuelco a la hipótesis previa de la degeneración cerebral, abriendo puertas a programas y terapias educacionales que supondrán una ayuda. Los estudios han suscitado especulaciones en torno a la posibilidad de que las anomalías primarias en la conducción podrían estar influenciadas por los factores neurotróficos (de crecimiento) responsables de la maduración del corazón y el sistema nervioso central. Se cree que estos mismos factores neurotróficos podrían inducir cambios en el aparato intestinal. Estos estudios están allanando el camino a tratamientos que llevarán ulteriormente a una mejora de las condiciones de vida para las chicas con SR y a encontrar un método para prevenir las muertes súbitas e inexplicables.

Descubrimientos Genéticos

El síndrome de Rett, como aparece fundamentalmente en chicas, ha dado pie a la creencia arraigada de que es un trastorno genético. El número de genes candidatos se ha ido reduciendo gracias a las investigaciones de casos en que el SR se ha registrado más de una vez en la misma familia.

- 9 familias estudiadas.
- 1 madre/hija.
- 2 hermanastras, misma madre.
- 1 tía/sobrina.
- 4 casos de dos hermanas.
- 1 caso de tres hermanas.

Las repeticiones familiares del SR representan sólo el 1 % de los casos estudiados. Estos casos guardan la llave para entender la base genética del SR. Se ha ido reduciendo el mapa de exclusión del cromosoma X para el SR centrándose en el extremo distal de Xq28. Estos estudios nos aproximan más cerca que nunca a la identificación del gen que causa el SR, lo que nos llevará a un marcador biológico y a una prueba prenatal (ver cap. 18).

Datos relacionados con el Sistema Nervioso Vegetativo

- Agitación.
- Dispraxia.
- Respuesta lenta.
- Integración sensorio-motora mala o escasa.
- Respiración desorganizada.
- Cambios vasomotores (manos y pies azules).
- Episodios de ausencia.
- Estreñimiento en un 90 %.
- Distensión abdominal (hinchazón) en un 50 %.

Datos Bioquímicos

- Subida transitoria de amoníaco sérico.
- Niveles elevados de beta-endorfinas.
- Niveles de dopamina y noradrenalina (neurotransmisores) que disminuyen con la edad en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Elevación transitoria del ácido láctico en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR).

Datos Cardiovasculares

- Muerte súbita inexplicable (25% de todas las muertes).
- Inmadurez del sistema de conducción aurículo-ventricular (corazón).

Datos Nutricionales

- Fallo en el crecimiento debido a muchas causas, pero basado fundamentalmente en un déficit nutricional.
- Déficit progresivo en estatura y peso, a no ser que se proceda a una rehabilitación nutricional agresiva.
- Movimientos motores repetitivos involuntarios que no están asociados a un aumento del gasto energético.
- Tasas metabólicas reducidas durante el sueño y compatibles con malnutrición; estas características pueden desaparecer con un refuerzo nutricional.
- Déficits en la masa muscular corporal que persisten a pesar de regímenes agresivos de realimentación.
- Déficits en la masa muscular corporal que podrían estar asociados con una elevación de las tasas de oxidación de los aminoácidos y de reutilización de la urea.
- Los datos preliminares sugieren que la absorción intestinal del calcio y la vitamina D son normales en el SR, a pesar de encontrarnos con una baja mineralización ósea.

- La disfunción orofaríngea y la dismotilidad gastroesofágica se han encontrado en el 100% y 69 % de chicas con SR respectivamente.
- Entre las anomalías de la disfunción orofaríngea están la escasa movilidad de la lengua, la disminución del aclaramiento orofaríngeo y de la penetración laríngea de comida líquida y sólida durante la deglución.
- Dismotilidad esofágica, con ondas anormales, vaciado retrasado, atonía, reflujo gastroesofágico; dismotilidad gástrica con descenso del peristaltismo gástrico o atonía.

Datos Neurofisiológicos

- Las crisis epilépticas son un problema corriente.
- Estudios prolongados vídeo/EEG/poligráficos confirman que se ha sobrestimado la incidencia de ataques epilépticos en el SR.
- Muchos episodios son catalogados frecuentemente de "crisis" típicas, pero no están asociados a descargas en el EEG; hay que incluir entre ellos contracciones musculares, giros de cabeza, mirada fija, risas, dilatación de la pupila, retención de la respiración e hiperventilación.
- Es posible que no se sepa reconocer las verdaderas crisis.
- No se ha identificado en el SR ningún tipo característico de crisis; se registran crisis electrográficas tanto focales como generalizadas.
- Quizá sea necesaria una monitorización EEG por vídeo para recoger información definitiva respecto de la necesidad de una terapia anticonvulsivante.

Datos Neuropatológicos

- Rasgos morfológicos (anatómicos) únicos, en los que sólo destaca una disminución persistente del peso cerebral. El cerebro es el órgano de afectación preferente en este crecimiento alterado; el peso de los demás órganos es el apropiado para la estatura del individuo.
- No hay ninguna prueba sólida de un proceso degenerativo, inflamatorio o isquémico.
- No hay ninguna prueba de un cambio progresivo en la morfología cerebral con el paso del tiempo. Los estudios de Resonancia Magnética y EEG apoyan esta observación.
- La hipótesis que mejor encaja con el hecho de que no se encuentra un proceso patológico reconocible es que el SR parece ser el resultado de una detención en el proceso de desarrollo madurativo del cerebro.
- Los estudios con la técnica de Golgi indican que la detención en el desarrollo cerebral afecta al tamaño de las dendritas en determinadas regiones, a saber la frontal, la motora y la límbica. Este cambio no se da en la trisomía 21 (síndrome de Down).
- Se han observado alteraciones en numerosos neurotransmisores, aunque no existen todavía datos fiables que sugirieran que el defecto primario se localiza en alguno de ellos.
- Enfermedad mitocondrial - ¿se trata de un efecto secundario?
- La investigación morfológica se dirige hacia la detección de posibles deficiencias en factores neurotróficos, que podrían iniciar los cambios que parecen consistir en una detención del desarrollo cerebral.

Epidemiología y supervivencia

- La prevalencia del SR es de 1 de cada 22.800 niñas de edad comprendida entre los 2 y 18 años (0,44/10.000) como determinó el registro del SR de Texas
- Se han notificado casos de SR en todas las razas y grupos étnicos
- Los casos de SR tienen una supervivencia estimada del 70 % a la edad de 35 años; lo que contrasta profundamente con una supervivencia estimada del 27 % a la edad de 35 años para los afectados por un retraso severo.
- La mayoría de los fallecimientos en el SR son súbitos e inesperados o secundarios a una neumonía.

El autor desea agradecer a los siguientes profesionales por las ideas e informaciones utilizadas para el desarrollo de este capítulo: Dr. Bengt Hagberg; Dr. Alan Percy, M.D.

