

SÍNDROME DE RETT

Joaquín Díaz Atienza
Psiquiatra Infantil. Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil (Almería)

INTRODUCCIÓN

Este síndrome obedece su nombre al pediatra austríaco que lo describió por primera vez en 1966 basándose en la descripción clínico – evolutiva de 30 casos, todos ellos pertenecientes al género femenino (RETT, A, 1966). Sin embargo, no es hasta 1983 con la publicación de un estudio multicéntrico de 35 niñas que este síndrome no es reconocido por la comunidad científica internacional, estableciéndose los criterios diagnósticos por TREVATHAN y MOSER en 1988 (TABLA – 1).

Rett mantuvo que era debido a un trastorno metabólico que cursaba con hiperamoniemia, demostrándose con posterioridad que este hallazgo era un artefacto analítico. En la actualidad la mayoría de los investigadores sostienen que se trata de una alteración del crecimiento neuronal (hodogénesis) (NARBONA, J, 1999) de causa genética.

La prevalencia del Síndrome de Rett manejando criterios estrictos se estima en 1:15.000, aunque en la medida que se han admitido formas variantes desde el punto de vista clínico, hoy se estiman tasas del 1:10.000.

Las esperanza de vida para estas pacientes está en los 28 años con un rango que va desde los 11 a los 35.

CLÍNICA

Actualmente se admite que la expresión fenotípica de este trastorno del desarrollo es más amplia de lo que inicialmente se creía, no solo en las alteraciones del neurodesarrollo, sino también en su expresión conductual y neurocognitiva.

1. Clínica General:

No existen antecedentes obstétricos - perinatales que puedan justificar la clínica. Para algunos investigadores, en todo caso y a través de evaluaciones retrospectivas, se ha podido observar en algunas pacientes que presentaron un leve déficit en conductas anticipatorias o que se mostraron como niñas excesivamente tranquilas. Hay madres que las definen como “diferentes”, aunque sin saber precisar (NOMURA Y Cols, 1990).

La primera manifestación clínica es un lento estancamiento del desarrollo neuromotor dando lugar a un retraso importante en la adquisición de la motricidad gruesa, cuando se consigue. Los signos más precoces son la pérdida de la antigravedad y las habilidades de balanceo. Estos problemas del desarrollo, inicialmente, son muy insidiosos por lo que no es difícil que pasen desapercibidos o no sean suficientemente bien considerados. Ya desde el Estadio II aparece una distonía de los miembros inferiores que conjuntamente con la dificultad de reacción en la corrección postural y los característicos movimientos de “patinar sin avanzar”, hacen sospechar de que estén implicadas funcionalmente estructuras ganglionares basales y su conexiones con corteza (NARBONA, 1999). Otra alteración de la marcha, aunque ya más propia de la infancia tardía, consiste en “andar a trompicones”. Es consecuencia de la dispraxia general, más que de una ataxia y es significativamente diferente a la heredoataxia cerebelosa. En estadios muy avanzados (III – IV) parece una alteración de las neuronas motoras pequeñas que suele manifestarse por una atrofia del músculo peroneal con distonía y que afecta, igualmente, a la medula (mielopatía).

Es entre el año – año y medio, cuando se aprecia, sin lugar a dudas, la pérdida de la motricidad fina, deterioro de las capacidades intelectuales y de la comunicación y, en cuestión de meses o días, aparece un marcado desinterés por el medio, incluyendo los padres.

Igualmente, se instauran las estereotipias manuales características y que suelen consolidarse en el Estadio II de la enfermedad. Desaparece la finalidad funcional de las manos, transformándose en un patrón de movimientos característicos para cada niña (palmadas, frotarse las manos...). Si bien inicialmente, una vez instauradas, son muy intensas y de movimientos complejos, conforme progresa la enfermedad se transforman en movimientos más simples y rígidos. Suelen adoptar un patrón de imantación al propio cuerpo. Esta pérdida de las

habilidades práctico – manuales, conjuntamente con las verbo-orales hacen que la paciente se vaya instaurando en un retraso mental grave y hacen sospechar una patología cortical de las áreas frontoparietales secundarias y terciarias implicadas en los procesos de integración motora.

El bruxismo presenta unas características especiales: son ruidos que se producen en la parte posterior de la boca y que recuerda al sonido que produce el descorchar una botella de vino.

Episodios de hiperventilación y apnea. Tal vez sea el síntoma más característico. Son episodios de hiperventilación seguidos de apnea que duran unos 30 – 40 segundos. Los episodios de apnea pueden presentarse independientemente de la hiperventilación e ir acompañados de maniobra de Valsalva. Son influenciados por el estrés emocional y desaparecen durante el sueño. Se consideran una conducta estereotipada.

TABLA – I: Criterios Diagnósticos del Síndrome de RETT

A. CRITERIOS NECESARIOS:

1. Periodo obstétrico-perinatal normal.
2. Desarrollo normal hasta los 5-6 meses.
3. Perímetro craneal normal, al nacimiento.
4. Desaceleración del crecimiento craneal (desde los 3 meses hasta los 3 años).
5. Pérdida de las habilidades adquiridas (desde los tres meses a los 3 años):
 - 5.1. Pérdida de las habilidades manuales.
 - 5.2. Pérdida de todo vestigio de lenguaje verbal.
 - 5.3. Habilidades comunicativas.
6. Rasgos de retraso mental evidente.
7. Incremento progresivo de estereotipias manuales (lavado, frotado, tocarse la lengua..)
8. Pasos anómalos durante la marcha, cuando ésta existe (ataxia, ataxia-abasia).

B. CRITERIOS DE APOYO:

1. Disfunciones de la respiración:
 - 1.1. Apnea durante el sueño.
 - 1.2. Episodios de hiperventilación.
 - 1.3. Periodos en donde contiene la respiración.
 - 1.4. Expulsión forzada de la respiración o de la saliva.
2. Ingesta de aire / meteorismo, distensión abdominal.
3. Anomalías Electroencefalográficas:
 - 3.1. Enlentecimiento basal, ritmos lentos intermitentes (3-5 Hz)
 - 3.2. Descargas epileptiformes, con o sin correlato clínico-comicial.
4. Epilepsia de diversos tipos.
5. Signos de espasticidad, distonías y atrofias.
6. Alteraciones vasomotoras periféricas.
7. Escoliosis neurogénica.
8. Pies hipotróficos, pequeños y fríos.
9. Retraso del crecimiento.

C. CITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Organomengalias o cualquier otros signo de enfermedad de almacenamiento.
2. Retinopatía y atrofia óptica.
3. Microcefalia al nacimiento.
4. Existencia de cualquier trastorno metabólico o heredodegenerativo identificable.
5. Enfermedad neurológica por cualquier causa identificable.
6. Evidencia de retrasos en el crecimiento intrauterino.
7. Daño cerebral adquirido en periodo perinatal.

TREVATHAN y MOSER, 1988

Aerofagia y meteorismo. Bastante característica del S.R. Se suele presentar en el 5 – 10% de las pacientes y da lugar a una gran distensión abdominal.

Insensibilidad al dolor. Aproximadamente el 80% de las pacientes con SR presentan insensibilidad al dolor. Este aspecto clínico se ha relacionado con una demora en la respuesta

a los estímulos dolorosos, más que a una patología de las vías nerviosas implicadas o de la percepción, en cuanto tal.

Crisis de risa y de llanto. Se presentan en el 83%, aproximadamente de las niñas con SR. La crisis de risa se suelen presentar durante la noche, en tanto que las de llanto suelen hacerlo durante el día y, a veces, también durante la noche. Suelen ser crisis en donde es muy difícil consolar a la paciente.

La desaceleración del Perímetro Craneal se define como la presencia de 2 desviaciones estándar respecto a lo esperado para su edad y hay que tener en cuenta la presencia familiar de megacefalias constitucionales, ya que podrían inducir a error.

Igualmente, con el desarrollo, aparece una escoliosis de origen neurogénico. Se presenta en el estadio IV, siendo una deformidad en doble curvatura toracolumbar. Respecto a los ojos, parece que existe una mayor propensión a padecer cataratas.

La epilepsia suele presentarse en el 70 – 80% de los casos. Suele aparecer al final del segundo estadio (hacia los 35 años; siendo la media de edad los 3 años y medio). El tipo clínico es bastante variado, pudiendo ser de tipo generalizado o parciales. Si hay antecedentes familiares de epilepsia, su presentación, entonces, puede ser precocísima y aparecer en forma de espasmos infantiles atípicos, con o sin ipsarritmia.

Suelen ser bastantes resistentes a los tratamientos convencionales e incluso presentan una mayor sensibilidad a padecer efectos secundarios.

2. Clínica Evolutiva

La clínica que hemos expuesto no se presenta ni desde el inicio de la enfermedad ni con la misma gravedad en todos los casos. De hecho, en el apartado siguiente abordaremos las distintas formas clínicas que hoy se admiten como variantes del Síndrome de Rett clásico que hemos descrito hasta ahora. Clásicamente, se distinguen cuatro estadios (HAGBERG, B, 1993):

1. Estadio I: Parada temprana del desarrollo

La edad de comienzo está entre los seis meses y 18, aunque hoy se admite que el inicio de la enfermedad puede ser incluso los cinco meses (WITT ENGERSTRÖM, 1990). Parada del desarrollo, aunque el patrón del mismo, en principio, no es claramente anormal. Este estadio puede durar desde semanas a meses.

2. Estadio II: Regresión rápida del desarrollo.

Suele iniciarse entre el primer año a los cuatro. Se evidencia una clara deficiencia mental y se pierden las habilidades del lenguaje y la comunicación previamente adquiridas. A nivel motor, se van deteriorando las habilidades manuales. Aunque, habitualmente se mantiene contacto ocular, parece por momentos encontrarse desconectada. En un 15 % de casos pueden aparecer crisis epilépticas.

3. Estadio III: Periodo Pseudoestacionario.

Se recuperan algunas de las habilidades comunicativas. Aparentemente parece haberse recuperados algunas habilidades motoras, regresión neuromotora lenta. Destacadas apraxias y dispraxias manuales. Este estadio puede durar desde algunos años a décadas.

4. Estadio IV: Deterioro Motor Tardío.

Se considera que comienza este estadio cuando cesa el movimiento. La paciente termina dependiendo de la silla de ruedas. Existe una gran incapacidad, multideficitaria, escoliosis y pies distróficos. Mejorías leves en el contacto emocional y social, así como en la epilepsia.. Cuando la paciente nunca ha conseguido la marcha autónoma con anterioridad, se habla de Estadio IV – B. Si previamente la había conseguido, se denomina Estadio IV – A.

FORMAS CLÍNICAS ATÍPICAS

Como suele ocurrir con otros Trastornos del Desarrollo, cuanto más estrictos son los criterios diagnósticos de inclusión, mayor será el número de pacientes que quedarán fuera del trastorno, aún presentando bastantes de los síntomas. Curiosamente, esto da lugar a que dentro del amplio espectro de los denominados Trastornos del Desarrollo nos encontremos con un gran número de pacientes clasificados como atípicos.

Con objeto de poner un poco de orden entre la gran variedad de casos aparecidos en la publicaciones y clasificados como atípicos, HAGBERG y SKJELDAL en 1994 publican una serie de Criterios de Inclusión y de Apoyo para poder clasificar a un trastorno del desarrollo como Síndrome de Rett Atípico (TABLA – II).

TABLA – II: Modelos Variantes del Síndrome de Rett.

<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Niña menor de 10 años con retraso mental de causa desconocida y que cumple, al menos, 3 de los siguientes criterios:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida parcial o total de las habilidades manuales previamente adquirida. • Pérdida del lenguaje previamente adquirido. • Presencia de estereotipias manuales. • Pérdida de las habilidades comunicativas. • Desaceleración del perímetro cefálico (2DE). • Congruencia clínica con el Síndrome de Rett: Presencia de los diversos estadios. •
<p>CRITERIOS DE APOYO: Al Menos cinco de los criterios siguientes:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en la respiración • Marcada expulsión de aire y sialorréa. • Bruxismo característico. • Dispraxias en la marcha. • Escoliosis o cifosis. • Anomalías neurológicas en miembros inferiores. • Alteraciones típicas en los pies. • Alteraciones EEG típicas. • Risas y chillidos inmotivados. • Alteración en la nocicepción. • Presencia de contacto ocular.

HAGBERG y GILBERG (1993) realizan una amplia revisión de casos publicados e intentan establecer una clasificación clínica que contemple todas las variantes comunicadas en la bibliografía y su propia casuística (TABLA – III).

1. Formas “frustré”:

Descrito previamente por HAGBERG y RASMUSSEN (1986), se considera a esta variante la más frecuente de las forma atípicas (entre el 10 –10,6 %) (AICARDI – 1996). Se refiere a pacientes que presentan un desarrollo inicial normal, comenzando el proceso regresivo algo más tardíamente y de forma menos intensa que en la forma clásica. Las estereotipias pueden estar ausentes o ser, igualmente, atípicas. La desaceleración del perímetro craneal es más lenta y, en definitiva, durante los primeros años de vida es difícil sospechar en un S.R., pudiendo preservarse unas habilidades aceptable en cuanto a la producción del lenguaje: palabras y frases correctas gramaticalmente.

2. Variante con lenguaje conservado:

Se trata de niñas que conservan, a pesar de la fase regresiva (Estadio II), algunas palabras o frases, aunque, normalmente perdiendo su funcionalidad comunicacional. Los primeros tres casos fueron descritos por ZAPPELLA (1996) y GILBERG (1996).

3. De comienzo precoz con crisis:

Reconocida como variante del SR en la Segunda Conferencia Internacional sobre el Síndrome de Rett en 1984. Se caracteriza por la presentación inicial de crisis comiciales (espasmos infantiles) con ipsarritmia, evolucionado como un SR clásico. Parece que la existencia familiar de epilepsia determinaría una mayor vulnerabilidad. Las crisis son muy resistentes al tratamiento, aunque algunos casos responden relativamente bien a la ACTH.

5. Síndrome de Rett congénito:

Fue descrita por primera vez por ROLANDO en 1985. Es una forma clínica bastante discutida debido a que no cumple el segundo criterio: muestras anormalidades del desarrollo desde el nacimiento (hipotonía).

6. Variantes con Regresión en la Infancia Tardía:

Suelen ser pacientes diagnosticadas de retraso mental moderado (CI = 40 – 50) no especificado, o bien niñas con trastorno autista. Posteriormente van desarrollando la clínica típica del Síndrome de Rett. Suele ser tan insidiosa la evolución que el diagnóstico suele confirmarse alrededor de los 20-25 años.

7. Otras variantes:

Existen otras variantes como: *Agregados Familiares Atípicos, Variantes en gemelos Monozigóticos, formas “retoides” o SR en varones.*

TABLA – III: Formas Clínicas del Síndrome de Rett.

FORMAS CLÍNICAS
<ul style="list-style-type: none">- Formas “fruste”- Variante con lenguaje conservado- De comienzo precoz con crisis- Síndrome de Rett congénito.- Variantes con regresión en la infancia tardía- Otras variantes:<ul style="list-style-type: none">1. Agregados familiares atípicos.2. variantes en gemelos monozigóticos.3. Formas “retoides”

ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS

Expondremos los distintos hallazgos que recoge la literatura, todos ellos inespecíficos.

1. Alteraciones neurofisiológicas:

Las anomalía en el EEG siguen una secuencia bastante característica, dependiendo del estadio de la enfermedad (BADER y HAGNE, 1993). Así, en el Estadio I, lo habitual es que no nos encontremos con anomalías relevantes. En el Estadio II, se han descrito puntas centrales, puntas sincronas bilaterales y ondas lentas. En el estadio III actividad theta – delta y en el Estadio IV actividad de puntas generalizadas. Esta sería la secuencia neurofisiopatológica normal, aunque en el Estadio IV existe una gran variabilidad individual. Los Potenciales Evocados Visuales, muestran en bastante sujetos una respuesta con aumento de latencia, aunque no se ha podido determinar si este aumento es debido a alteraciones de las cintillas ópticas, a lesiones corticales o subcorticales.

Respecto a los Potenciales Evocados Auditivos, se han encontrado aumentos de latencia de respuesta y enlentecimiento en la conducción lo que hace sospechar de lesiones, tanto a nivel del tronco como subcorticales.

2. Neuroimagen Funcional:

Los hallazgos más significativos encontrados han sido una diferencia entre la zona fronto-temporal derecho e izquierdo: hipoperfusión fronto-temporal izquierda. Estos hallazgos se han evidenciado tanto en RMN funcional como en el PET, aunque con esta última prueba los resultados son más heterogéneos.

La hipoperfusión en el cerebro medio y el tronco cerebral se ha puesto en evidencia, tanto con el SPECT como con los potenciales evocados.

3. Alteraciones morfológicas:

A nivel macroscópico, destaca la detención del crecimiento del perímetro craneal que traduce la presencia de una disminución generalizada del espesor de la corteza cerebral, siendo 200 a 300 gramos más pequeño que los controles estudiados. La disminución cortical, igualmente, suele venir acompañada de una reducción del volumen del núcleo caudado y de los pliegues del olivar inferior.

A nivel microscópico, se encuentra una reducción del número de neuronas, así como una ligera astrogliosis. Igualmente, se ha detectado un aumento de pigmentos con características morfológicas de la lipofucsina, tanto en las neuronas como en los astrositos y pericitos (JELLINGER y COLS, 1988).

Los hallazgos microscópicos hacen pensar en una encefalopatía por detención del desarrollo posmigracional (Narbona, 1999). Para este mismo autor, a pesar de estos hallazgos, es difícil explicar la patología del control motor, que, según refiere, podría explicarse por una involución secundaria y como remodelación aberrante en el parénquima encefálico (TABLA – IV).

TABLA – IV: Cambios morfológicos

Córtex Cerebral:
- Atrofia.
- Gliosis.
- Microdisgenesis.
Hipopigmentación de la sustancia negra.
Sustancia blanca:
- Espongiosis.
- Gliosis.
Cerebelo
- Atrofia y gliosis
Médula espinal
- Gliosis de la sustancia blanca y gris.

4. Alteraciones neuroquímicas:

Inicialmente se postuló que habría un déficit de dopamina ya que en diferentes estudios se encontró reducciones significativas en gran variedad de regiones cerebrales: sustancia negra, putamen y núcleo caudado (BRÜCKE y COLS, 1987). Esta circunstancia se puso en relación con los problemas nutricionales que presentan estos pacientes. En un estudio posterior (WENK y COLS, 1991) conjuntamente con la reducción de la dopamina, se encontró, igualmente, una reducción de la actividad de la Colin-Acetiltransferasa, especialmente en el tálamo. Este mismo investigador en un estudio posterior (WENK, 1996) concluye que no existe evidencia de una alteración dopaminérgica.

En estudios de LCR se ha puesto de manifiesto, igualmente, una hiperfunción b-endorfínica, sin que esté suficientemente claro.

Últimamente se ha encontrado una disminución importante de la sustancia P que parece relacionarse con la patología de las raíces y columnas medulares posteriores.

Otros hallazgos son la reducción del Hidroximetoxifenil glicol (HMPG) metabolito de la noradrenalina y del 5-hidroxiindolacético (metabolito de la serotonina).

Por último, una nueva línea de investigación se centra en la interpretación de los aumentos encontrados del Glutamato en pacientes en estadios II y III de la enfermedad y que podría estar relacionado con mecanismos citotóxicos.

5. Estudios genéticos:

Históricamente, la mayoría de las investigaciones genéticas se han centrado en la búsqueda de algún tipo de anomalía ligada al cromosoma X. A mediados del 1999 la situación acerca de los hallazgos genéticos en el Síndrome de Rett se movía en los siguientes planteamientos (NARBONA, 1999):

- El hecho de que el 98% de los casos aparezcan en el sexo femenino, hablarían a favor de una neomutación en el cromosoma X que sería letal para el sexo masculino.
- La existencia de una línea de investigación en el cromosoma 11 ya que en este cromosoma se encuentran los genes para el *Brain-derived-neurotrophic factor*, el *insulin-like growth factor*, el *recepto de dopamina D4* y la *tirosina hidroxilasa*.
- Otra línea se centra en el estudio del ADN mitocondrial, ya que en algunos casos se han encontrado mutaciones en la región 2650-3000.

Sin embargo, a finales de 1999 se descubre la participación de la región codificante del gen MECP2 situado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28) en donde se produce una mutación. Esta mutación se ha encontrado en el 85,33% de los casos clásicos (GIUNTI y COLS, 2001). Se interpreta que la existencia de casos en donde no se ha evidenciado esta mutación podría deberse a la presencia de mutaciones en regiones del gen aún no analizadas, o bien a la implicación de otro gen situado, tal vez, en el brazo corto del cromosoma X (Xp22). El MECP2 codifica una proteína (la MeCP2: methyl-CpG-binding protein 2) que se une a DNA y cuya función consiste en silenciar a otros genes, desconectándolos, es decir, es un gen regulador de otros genes.

La mayoría de los casos son mutaciones de novo, alteraciones que se producen de forma espontánea en alguno de los gametos de los progenitores. Por ello, la probabilidad de tener otra hija afectada es menor del 1%. La explicación al hecho de la aparición de casos familiares en padres sanos podría estar en la posibilidad de que la mutación no se haya producido en un solo gameto. Otro aspecto curioso es que se ha observado en determinados casos que la madre era portadora sana. La explicación dada es que las mujeres (XX) para tener la misma cantidad de genes activos que los hombres (XY), inactivan uno de los cromosomas, produciéndose habitualmente por azar. Sin embargo, en un 10 % aproximadamente presentan patrones de metilación no al azar, por lo que siempre tendría el mismo cromosoma activo y el otro silenciado en todas las células. Si da la circunstancia que el silenciado es el portador de la mutación, la enfermedad no se expresaría fenotípicamente. En estos casos la probabilidad de tener a una hija con la enfermedad sería del 50%.

Otro aspecto importante son las dudas existentes sobre la presentación del síndrome de Rett en el sexo masculino (Formas Retoides de Gilberg). Efectivamente, se ha puesto en evidencia casos aislados lo que confirma que no en todos los casos es letal en el sexo masculino (DOTTI y COLS, 2002). En el estudio que presentan estos investigadores (2 mujeres y 4 hombres) se evidencia una mayor afectación de los hombres y consisten en la siguiente semiología: Signos de paraparesia espástica progresiva, atrofia distal de miembros inferiores, ataxia y tremor postural en las manos, preservación del lenguaje, aunque disártrico. Estos investigadores lo relacionan con una nueva mutación del brazo largo del cromosoma X: A140V MECP2.

Sabemos que el MECP2 RNA está ampliamente distribuido por los tejidos, siendo el cerebro uno de los que mayor cantidad presenta. También se conoce que no existe correlación entre la proteína MeCP2 y el RNA lo que indicaría la existencia de factores intracelulares que regularían la translación. También conocemos que la temporalización de la expresión de la MeCP2 correlaciona con la maduración del SNC, con las estructuras más arcaicas (médula y tronco cerebral). En la corteza cerebral en donde primero aparece es en las células de Cajal-Retzius (SHAHBAZIAN y Cols, 2002), para ir progresivamente apareciendo en las distintas capas del córtex, de abajo hacia arriba. Esta proteína está ausente en la glía y es más abundante en las neuronas cuanto mayor es su grado de maduración.

Creemos que estos hallazgos nos clarificarán en el futuro próximo una gran variedad de trastornos específicos del aprendizaje y déficits neurocognitivos leves/moderados de los en la actualidad desconocemos la causa.

TRATAMIENTO

1. Tratamiento farmacológico:

Hay que reconocer que ningún tratamiento implementado hasta ahora ha dado resultados realmente satisfactorios. Los fármacos empleados se han elegido sobre la base empírica de algunos hallazgos neuroquímicos parciales. Así se han prescrito:

1. L-Dopa /carbidopa.
2. Triptófano / tirosina.
3. Agonistas dopaminérgicos: Bromocriptina, pergolida, Selegilina, Tetrabenazina.
4. Atiepilépticos: Carbamacepina, Valproato sódico.
5. Antagonistas opiáceos: Naltrexona.

2. Otros tratamientos:

2.1. Fisioterapia.

2.2. Intervención Psicopedagógica:

Ambas intervenciones suelen complementarse. La intervención fisioterapéutica se centra en la rehabilitación de los déficits motores propios de este síndrome. La intervención psicopedagógica, entendida en un sentido amplio, se centrará en la elaboración de un programa individualizado que establezca estrategias de intervención sobre las habilidades manuales, la minimización de la demora de respuesta y estrategias de tratamiento que reduzcan las consecuencias de la apraxia (LEWIS, J y WILSON, D, 2001).

2.2.1. *Estrategias encaminadas a promover la función manual:*

- Seguimientos intensivos de programas para favorecer la función manual.
- Estos programas deben ser individualizados.
- Evaluar el patrón específico de cada paciente con la utilización de video si fuera preciso.
- Los procedimientos de restricción de las estereotipias manuales deben ser suaves y apropiados para cada paciente.
- Plan de actividad manual basado en la motivación y que no deben estar sobreestimulados ya que pueden ser motivo de crisis de agitación.
- Posibilidad de utilizar medios informáticos en la rehabilitación.
- Favorecer las respuestas manuales intencionales y funcionales.
- Utilizar la música y los juguetes como medio de motivación.

2.2.2. *Estrategias que minimicen los efectos de la demora de respuesta:*

- Evaluar la situación particular de cada paciente.
- Construir actividades que impliquen conductas de anticipación.
- Reforzar la repetición de actividades simples.

- Utilización de instrumentos que se basen en actividades de causa – efecto con objeto de desarrollar la utilización manual y la coordinación viso-motora.
- Adaptar estas actividades en el tiempo ya que durante ellas suele disminuir la concentración.
- Estructurar el ambiente de rehabilitación con el menor número posible de distractores.
- Adaptar el tiempo de la intervención para cada paciente.
- Discriminar bien lo que son demoras en el tiempo de respuesta de lo que son conductas de desinterés o aburrimiento.

2.2.3. Estrategias para minimizar los efectos de la apraxia:

- Mantener un nivel de motivación elevado.
- Elegir las actividades en función del interés de la paciente y que posibiliten nuevos aprendizajes.
- No realizar más una actividad durante la aplicación del programa.
- Reducir al máximo los distractores.
- Las respuestas de la paciente deber ser observadas minuciosamente con objeto de no ser malinterpretadas.
- Reforzar todas aquellas actividades que sean funcionalmente pertinentes.
- Planear las actividades sobre aspectos con los que la paciente se encuentra familiarizada.

BIBLIOGRAFÍA

- AICARDI, J. (1996):Epilepsy in Rett syndrome. An overview. Report to World Congress on Rett Syndrome. Gothenburg; 49.
- BADER, G y HAGNE, I (1993): Neurophysiological Diagnosis. En Hagber, H: Rett Syndrome – Clinical and Biological Aspects. Cambridge University Press, London. Pp: 72-79.
- BRÜCKE, T; SOFIC, E; KILLIAN, W; RETT, A; RIEDERER, P (1987): Reduced concentrations and increased metabolism of biogenic amines in a single case of Rett syndrome: a postmortem brain study. J Neural Transmission. 68: 315-324.
- BOURDON, V; PHILIPPE C; GRANDMENGE, A; REICHWALD, K; JONVEAUX, P (2001): Deletion screening by fluorescence in situ hybridisation in Rett syndrome patients. Ann Genet; 44(4): 191-4.
- DOTTI, MT; ORRICO, A; DE STEFANO, N et COLS (2002): A Rett syndrome MECP2 mutation that causes mental retardation in men. Neurology; 58(2): 226-30.
- GILBERG, CH (1996). Rett syndrome with preserved speech: social and communication aspects. Report to World Congress on Rett Syndrome. Gothenburg. 58.
- GIUNTI, L; PELAGATTI, S; LAZZERINI, V et COLS (2001): Spectrum and distribution of MECP2 mutation in 64 Italian Rett syndrome girls: tentative genotype/phenotype correlation. Brain Dev; 23 (Suppl 1): 242-245.
- HAGBERG, H. y RASMUSSEN, P (1986): Forme frustrate of Rett syndrome: a case report. Am J Med Genet. 24 (Suppl 1): 175 – 81.
- HAGBERG, H. (1993): Rett Syndrome – Clinical and Biological Aspects. Cambridge University Press, London. Pp: 4 – 20.
- HAGBERG, H y GILBERG,C (1993): Rett variants. Rettoid phenotypes: a case report. En Hagberg, H: Rett Syndrome: Clinical and biological aspects. Cambridge University Press, London. Pp: 40-60.

- HAGBERG, H y SKJELDAL, OH (1994): Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol*, 11: 5-11.
- JELLINGER, K; ARMSTRONG, D; ZOGHBI, HY; PERCY, AK (1988): Neuropathology of Rett syndrome. *Act Neuropathol*, 76: 142-158.
- LEWIS, J y WILSON, D (2001): "Specific teaching strategies" en Lewis, J y Wilson, D: Pathways to Learning in Rett Syndrome. Pp: 110 – 124. David Fulton Publishers, London.
- NARBONA, J (1999): El síndrome de Rett como patología de la homeostasis. *Rev Neurol*. 28 (161): 97-101.
- NOMURA, Y. y SEGAWA, M.(1990): Clinical features of the early stage of Rett syndrome. *Brain and Dev*, 12, 16-19.
- RETT, A (1966): Über ein eigenartiges hirntrophisches Syndrom bei Hyperammonämie im Kindersalter. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 116, 723-726.
- ROLANDO, S (1985) Rett syndrome. Report of eight cases. *Brain Dev*. 7: 290-6.
- SHAHBAZIAN, MD; ANTALFFY, B; ARMSTRONG, DL; ZOGHBI, HY (2002): Insight into Rett syndrome: MeCP2 levels display tissue – and cell – specific differences and correlate with neural maturation. *Hum Mol Genet*; 11: 115 –124.
- TREVATHAN, E, MOSER, HW (1988): Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Annals of Neurology*, 23, 425-428.
- UVEBRANT, P; BJURE, J; SIXT, R; WITT ENGERSTRÖM, I; HAGBERG, B (1993): Regional cerebral blood flow, SPECT as tool for localization of brain dysfunction. En Hagberg, H: Rett Syndrome: Clinical and biological aspects. Cambridge University Press, London. Pp: 80-85.
- VACCA, M; FILIPPINI, F; BUDILLON, A et COLS (2001): MECP2 gene mutation analysis in the British and Italian Rett Syndrome patients: hot spot map of the most recurrent mutations and bioinformatic analysis of a new MECP2 conserved region. *Brain Dev*, 23 (Suppl 1): 246-250.
- WENK, GL; NAIDU, S; CASSANOVA, MF; KITT, CA; MOSER, H (1991): Altered neurochemical markers in Rett syndrome. *Neurology*, 41: 1753-1736.
- WENK, GL (1996): Rett syndrome: evidence for normal dopaminergic function. *Neuropediatrics*, 27: 256-9.
- WITT ENGERSTRÖM, I. (1990): Rett syndrome in Sweden. *Neurodevelopment – Disability – Pathophysiology*. *Acta Paediatrica Scandinavica*. Suppl. 369, 43-54. (Apéndice).
- ZAPPELLA, M (1996): The preserved speech Rett variant. Actual aspects on the communicative management approach. *World Congress on Rett Syndrome*. Gothenburg; 6