

TRABAJO PRÁCTICO
DIPLOMADO EN SALUD PÚBLICA 2018

**Situación actual del síndrome de Rett en
España. Prevalencia en Extremadura.
Importancia del diagnóstico precoz.**

ROSA M^a BELLIDO GUERRERO

ÍNDICE:

- 1. RESUMEN.....pág 3-4**
- 2. INTRODUCCIÓN.....pág 4-10**
- 3. OBJETIVOS.....pág 10**
- 4. MÉTODOS.....pág 11**
- 5. RESULTADOS.....pág 12-14**
- 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....pág 14-16**
- 7. BIBLIOGRAFÍA.....pág 16-18**

1. RESUMEN:

Antecedentes y objetivos: El síndrome de Rett es una enfermedad rara, que afecta sobre todo a niñas ya que se debe a una mutación genética sobre el cromosoma X. Cursa con déficit cognitivo y secundariamente con autismo. Este trabajo tiene como objetivo dar a conocer la situación epidemiológica actual de este síndrome en España y más concretamente en Extremadura. Por otro lado, con este estudio se intenta poner de manifiesto la importancia de un diagnóstico precoz a fin de mejorar la calidad de vida de las diagnosticadas.

Resultados y conclusiones: según los datos aportados por la Asociación Española de Síndrome de Rett (AESR) hay aproximadamente 2500 personas afectadas en España en 2018, de las cuales en Extremadura hay 13 afectados, 11 afectados en Badajoz y 2 en Cáceres. Además, nuestro estudio revela que un diagnóstico precoz es la clave para establecer las terapias más apropiadas que conduzcan a reducir las secuelas de la etapa de regresión y la posible pérdida de las capacidades adquiridas hasta el momento, esto puede representar un ahorro de recurso a nivel comunitarios. En conclusión, el síndrome del RTT es una enfermedad rara y sus afecciones condicionan gravemente la calidad de las vidas de las pacientes. En Extremadura se han desarrollado programas útiles, pero más tiempo e inversión son necesarios para mejorar la vida de los pacientes y ahorrar dinero a la administración.

Palabras clave: Síndrome Rett, MECP2, enfermedad rara.

ABSTRACT

Background and Aims: Rett syndrome (RTT) is a neurodevelopmental disorder caused by mutations in the X-linked gene. Thus, although it is not exclusive, is mainly manifested in females. This syndrome is characterized by cognitive deficit and a secondary autism. The objective of this study is to evaluate RTT current

epidemiological situation in Spain and more specifically in Extremadura region. In addition, we try to highlight the early diagnosis importance in the illness progression and life quality of these patients.

Results and conclusions: According to the data provided by the Spanish Association of Rett Syndrome (AESR) 2500 people are affected in Spain in 2018, as well as in Extremadura there are 13 affected, 11 affected in Badajoz and 2 in Cáceres. In addition, our study reveals that an early diagnosis is the key to establish the most appropriate therapies that driving to reduce the sequelae of the regression stage and the possible loss of the capacities acquired so far, this represents a community resources saving. In conclusion, though RTT syndrome is a rare disease, its affectations condition gravely the quality of patient lifes. Although in Extremadura helpful programs are been development, more time and inversion are necessary in order to improve the life of the patients and save money to the administration.

Keywords: Rett síndrome, MECP2, rare disease.

2. INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Rett (SR) debe su nombre a su descubridor, el austríaco Andreas Rett, que en 1966 describió el caso de 22 niñas en una revista médica alemana, pero no obtuvo la repercusión esperada y no fue hasta 1983 cuando el sueco Bengt Hagberg, junto con otros investigadores describió el caso de 35 niñas, definió el síndrome clínicamente y fue entonces cuando se reconoció la enfermedad.(1)

A pesar de su origen genético sólo es hereditaria en menos del 1% de los casos, es decir que la mutación es efecto del azar. A finales de 1999 se descubrió la implicación del gen MECP2 que parece ser que controla las funciones de otros genes, y que está localizado en el cromosoma X de ahí que afecte mayoritariamente a niñas. El gen

MECP2 da lugar la proteína MeCP2 cuya función es la represión o silenciamiento de otros genes con un papel clave para el desarrollo de funciones motoras y cognitivas.

Además del gen MECP2 se han identificado otros también implicados en el Síndrome de Rett, los genes FOXP1 y CDKL5. Las proteínas producidas a partir de ellos regulan varios genes implicados en el desarrollo normal del cerebro de forma que cuando están alterados o ausentes se interrumpe el desarrollo temprano del cerebro lo que conduce a la discapacidad intelectual, la ausencia del lenguaje, y otras características de la variante congénita. (2)(3)



Figura 1. Localización del gen MECP2. Tomada de Pantaleón y Juvier (2015).



Figura 2. Localización del gen CDKL5. Tomada de Pantaleón y Juvier (2015).



Figura 3. Localización del gen FOXP1. Tomada de Pantaleón y Juvier (2015).

Es la enfermedad neurológica que más frecuentemente causa retraso mental después del síndrome de Down. La evolución depende de la edad de inicio y la gravedad de los síntomas, que van apareciendo de forma gradual.

Su prevalencia no es bien conocida, pero se estima en 1 de cada 10.000-15.000 nacimientos. De ellos podemos diferenciar entre Rett típico que son aquellas afectadas que tienen la mutación en el gen MECP2 y los Rett-like que son aquellas afectadas que presentan igual fenotipo y diferente genotipo.

- **Rett:** patrón que siguen la mayoría de las afectadas. Tras un periodo aparentemente normal hasta los 6-8 meses, aparecerán los síntomas. Según la Asociación Española Síndrome de Rett (AESR) supone cerca del 85% de los casos y además la causa mayoritaria es la mutación del gen MECP2.

- **Rett-like:** niñas que no siguen el patrón normal. Supone un 15% de los casos, que suelen mostrar síntomas más graves, ya que no cumplen los criterios del Rett típico, ni las fases y además, no tiene diagnóstico clínico o biológico.(4)

El SR no sigue las leyes clásicas Mendelianas de transmisión genética, sino que es una enfermedad de causa epigenética. Esto quiere decir, que una mutación o delección en un gen, no altera la producción de una única proteína, sino que dicha mutación o delección afecta a la configuración y/o expresión de otros muchos genes, y por tanto afecta a la producción y/o expresión adecuada de las muy importantes proteínas en el desarrollo humano.(5)

Podemos describir la enfermedad describiendo sus distintas etapas:(6)

Temprana: las niñas con Síndrome de Rett nacen aparentemente sanas, su desarrollo no se diferencia del de niños sanos hasta los 6-18 meses de vida en que comienzan a aparecer algunos signos de alerta de la enfermedad.

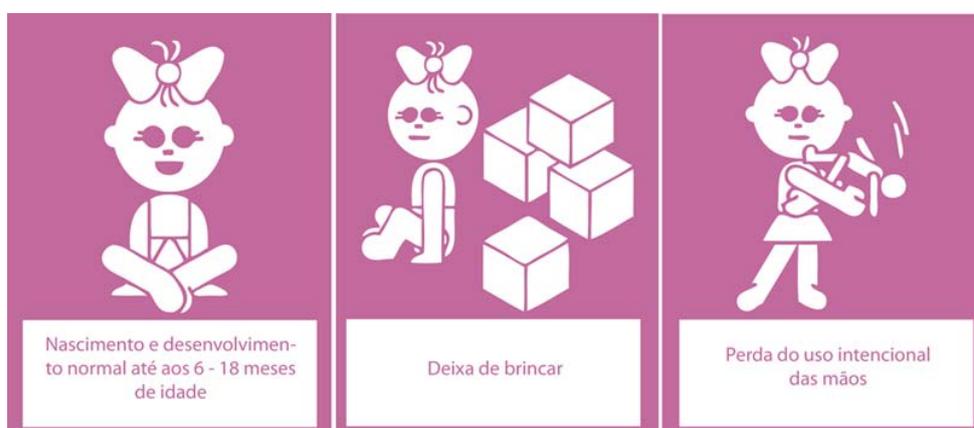


Figura 4 <http://rettportugal.blogspot.com/p/sindrome-de-rett.html>

Regresión: durante esta etapa la niña pierde el uso de las capacidades manuales e intelectuales. Empieza con pérdida del tono muscular, apraxia, y una disminución del contacto visual y el habla. Aparecen signos característicos como el frotado o lavado de manos (estereotipias), microcefalia, ataxia, bruxismo, dificultad para masticar, alteraciones del patrón respiratorio como apneas o hiperventilación y crisis epilépticas.



Figura 5 <http://rettportugal.blogspot.com/p/sindrome-de-rett.html>

Estabilización: A partir de este momento, la enfermedad es más estable y no hay evidencia de un inevitable deterioro mental continuado. Las extremidades tienden a estar rígidas, pueden desarrollarse una serie de deformaciones físicas como pie equino, escoliosis, y es frecuente la luxación de cadera en las niñas que no deambulan.



Figura 6 <http://rettportugal.blogspot.com/p/sindrome-de-rett.html>

Declive: No todas las pacientes atraviesan este período. Se observa un deterioro de las facultades de la paciente, empeora la movilidad, con aumento de la espasticidad y en ocasiones aparición de clínica parkinsoniana, con fenómenos *on-off* (sin respuesta al tratamiento con levodopa).

Cambio del estado de humor y puede aparecer rechazo alimentario, hábito depresivo y falta de energía y de interés por el medio.(5)

DIAGNÓSTICO:(7)

El diagnóstico diferencial de la entidad debe realizarse con retraso mental, retraso psicomotor, parálisis cerebral, autismo, enfermedades degenerativas y metabólicas.

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.(8)

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).(5)

(TABLA 1)(9)

TABLA N° 1
CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SINDROME DE RETT

CRITERIOS NECESARIOS:

1. Desarrollo aparentemente normal durante el período prenatal y perinatal.
2. Desarrollo psicomotriz aparentemente normal durante los primeros 5-6 meses.
3. Circunferencia craneana normal al nacimiento
4. Detención del crecimiento craneano entre los 5 meses y los 4 años de edad.
5. Pérdida de los movimientos voluntarios de las manos entre los 6 y los 30 meses de edad, cronológicamente asociada con alteraciones en la comunicación verbal y con retraimiento social.
6. Deficiencia severa en el desarrollo del lenguaje, tanto expresivo como receptivo.
7. Presencia de retraso psicomotriz severo.
8. Movimientos estereotipados en las manos, tales como “Frotamiento”, “Aplauso”, “Escribir a máquina”, “Lavado de manos”, “Tocar el tambor”, etc, que aparecen después que se ha perdido el movimiento intencional de las manos.
9. Aparición de apraxia de la marcha y de apraxia-ataxia del tronco, entre 1 y 4 años.

CRITERIOS DE APOYO

1. Disfunción respiratoria:
 - a. Apnea periódica en el estado alerta.
 - b. Hiperventilación intermitente.
 - c. Ataques de espasmos del sollozo.
 - d. Expulsión forzada de aire o saliva.
2. Anormalidades electroencefalográficas:
 - a. Ritmo de base lento en estado de alerta, y enlentecimiento rítmico intermitente (3-5 Hz).
 - b. Descargas anormales con o sin convulsiones.
3. Convulsiones.
4. Espasticidad, asociada a menudo con desarrollo de atrofia muscular y distonía.
5. Trastornos vasomotores periféricos.
 6. Escoliosis.
 7. Retraso en el crecimiento físico.
8. Pies pequeños e hipotróficos.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Evidencia de retraso en el crecimiento físico intrauterino.
2. Visceromegalia u otros indicios de enfermedades de depósito.
3. Retinopatía o atrofia óptica.
4. Microcefalia al nacimiento.
5. Evidencia de daño cerebral adquirido en período perinatal.
6. Existencia de trastornos metabólicos identificables u otro trastorno neurológico progresivo.
7. Trastorno neurológico adquirido como resultado de infección o trauma craneano severo.

TRATAMIENTO:

Actualmente no existen fármacos específicos para tratar el Síndrome de Rett aunque hay un medicamento huérfano en ensayo clínico en fase II, Trofinetide. (3)(6)

El tratamiento farmacológico se basa en medicamentos que controlan las irregularidades respiratorias, las dificultades motoras y las crisis epilépticas. La terapia Rett es sintomática y de apoyo frente a los síntomas específicos. Se trata de un enfoque interdisciplinar cuyo objetivo primordial es mejorar la calidad de vida de las afectadas. El equipo de atención socio-sanitario y educativo es un equipo multidisciplinar formado por profesionales especialistas en Neumología, Traumatología y Cirugía ortopédica, Genética, Neurología, Neuropediatría, Neurofisiología, Rehabilitación y Fisioterapia, Psicomotricidad, Logopedia, Terapia ocupacional y Trabajador Social. Dado este carácter multidisciplinar, acentuado por la cada vez mayor longevidad de las afectadas, se hace necesario extender su divulgación científica entre los profesionales a fin de mejorar la calidad de vida. Este es el reto al que la Asociación Española Síndrome de Rett se viene enfrentando en los últimos años y al que responden las Jornadas Extremeñas Síndrome de Rett celebradas en Badajoz que se celebran de forma bianual, así como las ponencias y estudios divulgados entre la comunidad científica.(2)(5)

3. OBJETIVOS:

- Analizar la situación epidemiológica actual del Síndrome de Rett en España y Extremadura.
- Conocer la importancia del diagnóstico precoz a fin de conseguir una mejora de la calidad de vida de los afectados.

4. MÉTODOS:

He realizado una búsqueda bibliográfica a través de los siguientes buscadores:

- SaludTeca, la biblioteca virtual del Sistema Sanitario Público de Extremadura.
- Pubmed, empleando el tesoro MeSH (Medical Subject Heading), consultándose previamente la base de datos de descriptores de la salud (DeCS), los términos de búsqueda fueron “Rett” “MECP2”
- Google Académico

También he utilizados datos de diversas páginas consultadas de organismos oficiales que he considerado de interés, un ejemplo de ellas es:

- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- Asociación Española Síndrome de Rett.
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)
- Plan Integral de Enfermedades Raras de Extremadura

La consulta de diversas revistas científicas, así como los protocolos de actuación en la Comunidad Autónoma de Extremadura, también ha sido un aporte de datos importantes en el estudio sobre todo de la incidencia, así como de los criterios de diagnóstico y exclusión del síndrome de Rett. Un ejemplo de las revistas consultadas es:

- Elsevier
- Sistema de información de enfermedades raras.
- Revista Genética Médica
- PAM

5. RESULTADOS:

Afecta a todas las razas y es la segunda causa más común de retraso mental grave en el sexo femenino (después del síndrome de Down), y ha sido reportado en más de 40 países en todo el mundo. Cuando se incluye el espectro completo del síndrome tiene una incidencia estimada en la población general de 1 caso por cada 10.000 mujeres; cuando se restringe el tipo clásico, su incidencia es de 1 por cada 15.000 nacimientos de niñas vivas. Estudios epidemiológicos suecos han sugerido un prevalencia de 1 por 10.000, pero investigaciones más recientes en Noruega e Italia muestran tasas de 2 por 10.000. En la actualidad, los estudios epidemiológicos de retraso mental indican que existe una prevalencia en la población infantil de 2-3 %. De ellos en el 30% de los casos se desconoce su causa y lo consideran idiopático, y en realidad puede ser la expresión de un SR.(7)

Es una enfermedad que cuenta con aproximadamente 2500 afectadas en España y 4 afectados. En Extremadura según los datos aportados por la asociación Española Síndrome de Rett (AESR) hay 13 afectados, 11 afectadas en Badajoz y 2 en Cáceres uno de ellos un niño.

Hasta 1986 se habían reconocido 1.000 casos aproximadamente en todo el mundo, y su prevalencia parece mayor que la de la fenilcetonuria. En 1987 se informaron 1.250 casos mundialmente, y en 1990 se habían informado 1.420 casos en todo el mundo. Se ha estimado que por lo menos una en 10.000 a una en 15.000 niñas que nacen, desarrollarán el Síndrome de Rett.(9)

En 2009 se depura la sensibilidad de las pruebas genéticas para la determinación de la mutación en el gen MECP2, este hecho hizo posible que desde ese momento, niñas fenotípicamente positivas para Rett pero genotípicamente negativas, repitieran sus

pruebas genéticas y se diagnosticaran como Rett, es por ello que aumentaron desde ese momento el número de niñas clasificadas con este síndrome.

Desde entonces se ha clasificado los genes que están involucrados en los afectados fenotípicamente positivos y se hace una clasificación que a continuación detalla.(10)

GRUP A: Genes relacionados con Síndrome de Rett	
Rett clàssic	MECP2
Rett atípic- Forma congènita	FOXP1
Rett Atípic-Epilepsia precoç	CDKL5
Rett atípic-Congènit: Pitt-Hopkins syndrome	TCF4
Rett atípic-Congènit	MEF2C
Rett Atípic/Angelman-like	UBE3A
Rett-like/Angelman-like	HERC2
Rett atípic	ARX
Rett atípic	NTNG1
modulador clínic	BDNF
Rett-like	KCNQ2
Rett-like	PLP1
Rett-like	SCN2A
Rett-like	SHANK3
Epileptic encephalopathy, early infantile, 4	STXBP1
Speech-language disorder-1	FOXP2

La AESR dispone de grupos de trabajo, entre ellos uno dedicado a la calidad de vida de los afectados y su familia. Dentro de este grupo, se trabaja en proyecto de formación e información de los profesionales del sector educativo y sociosanitario. Uno de estos proyectos se ha implantado en 2017 en Extremadura a través de su delegada territorial, Dña. M^a Teresa Carrallo y consiste en acercar al médico de familia que atiende al diagnosticado Rett la información y la formación necesaria sobre esta enfermedad. Se lleva a cabo a través de sesiones clínicas y entrega del manual editado por la AESR en las que se ofrece una actualización tanto en investigación como en terapéutica.(5) Dichas sesiones son multidisciplinarias y a las mismas asisten además del médico de

familia todos los profesionales del centro porque las EERR deben ser contempladas desde la perspectiva multidisciplinar ya que no sólo afectan al paciente sino a toda la familia.

Las primeras sesiones iban dirigidas principalmente a los profesionales de los centros de salud que cuentan con afectados Rett. Posteriormente se amplió la actuación a todos los centros de salud, para conseguir la mayor divulgación posible en aras de lograr un diagnóstico precoz.

Otra idea extraída de estas sesiones divulgativas es potenciar la promoción de salud ya que los afectados por una enfermedad rara no está exento de padecer otra enfermedad. Es muy importante la implantación de medicina preventiva en estos pacientes que son además polimedicados, son niñas/os en los que aún no se conoce como puede afectar su enfermedad en el desarrollo de otras patologías, de hecho, existen estudios que relacionan el SR con el padecimiento de otras patologías como las cardíacas. Por lo que en estos casos es fundamental la promoción de salud.(11)

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Un diagnóstico precoz es fundamental para instaurar lo más rápidamente posible las terapias adecuadas y reducir al máximo las secuelas de la etapa de regresión y la posible pérdida de las capacidades adquiridas hasta ese momento, lo que se traduce en una mejora en la calidad de vida de las afectadas, esto supone un ahorro en la inversión de recursos de la comunidad.

El diagnóstico precoz es la llave que abre la puerta a terapias específicas para la enfermedad que están dentro de lo que se conoce como atención temprana. Está basada en logopedia, fisioterapia, psicomotricidad, terapias fundamentales para que en la etapa

temprana las afectadas tengan posibilidad de no perder habilidades y seguir con un desarrollo que les permita adquirir conocimientos.

En el bien entendido en el que como hemos dicho anteriormente, que una enfermedad rara la padece el paciente, pero la sufre la familia, la falta de un diagnóstico precoz repercute en la prolongación del duelo, ya que supone una peregrinación por distintos especialistas.

La peregrinación de los “sin diagnóstico” tiene graves consecuencias para la unidad familiar, tanto a nivel económico como social, así como un peligro para la estabilidad de la unidad familiar, y esto una vez más debe ser contemplado desde el pediatra y el médico de familia.

Extremadura ha sido pionera en muchos proyectos por ejemplo, la creación en 2018 de la primera Sociedad de Enfermedades Raras a nivel nacional, Sociedad Extremeña de Enfermedades Raras. La sociedad tiene como principales objetivos la creación de un centro de referencia para la atención de las personas afectadas con enfermedades raras en Extremadura, el desarrollo de un protocolo que facilite el diagnóstico precoz de los pacientes con ER a nivel autonómico, la coordinación entre atención primaria y medicina especializada, ayudar a la formación especializada y el apoyo e información a las asociaciones de pacientes. Dicha sociedad está integrada por profesionales de diferentes especialidades médicas. En concreto, por genética clínica, pediatría, neuropediatría, medicina interna, cardiología, oncología, neurología y nefrología. En marzo de 2018 la Sociedad Extremeña de Enfermedades Raras, recibió de manos de la Reina Letizia, el Premio a la mejor iniciativa autonómica de mejora de la calidad de vida de las familias de pacientes con enfermedad rara.

Aun así, quedan pendientes muchas mejoras, una de ellas puede ser la apertura de una

Unidad de epilepsia que no existe. Es por tanto que niñas con crisis epilépticas refractarias deben desplazarse a otros centros donde haya esta unidad especializada, por ejemplo, el Hospital de Mar (Barcelona). Otra demanda muy acentuada es la creación de una unidad gástrica ya que estas niñas son propensas a tener problemas gástricos derivados de su inmadurez neurológica.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Coronel Carvajal C. Síndrome De Rett: Un Nuevo Reto Para Los Pediatras. Revisión Bibliográfica. Rev Cuba Pediatr [Internet]. 2002;74(2):162–7. Available from: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol74_2_02/ped10202.pdf
2. DOMÍNGUEZ. NS. SISTEMAS AUMENTATIVOS Y ALTERNATIVOS DE COMUNICACIÓN APLICADOS A NIÑOS CON SÍNDROME DE RET. Badajoz; 2017.
3. Pantaleón F. G, Juvier R. T. Bases moleculares del síndrome de Rett, una Mirada actual. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2015;86(3):142–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.001>
4. Humano INDSIYD. Nichd. Síndrome Rett.
5. Asociación Española de Síndrome de Rett. Manual síndrome de Rett.
6. Revista L. Clideba Sumario.
7. Blanco N, Manresa V, Mesch G, Melgarejo M. Síndrome De Rett: Criterios Diagnosticos. Rev Posgrado la VIa cátedra Med. 2006;153:22–8.
8. Díaz-Atienza F, García Pablos C, Martín Romera A. Diagnóstico precoz de los

- Trastornos Generalizados del Desarrollo. Rev Psiquiatr y Psicol del Niño y del Adolesc [Internet]. 2004;4(2):127–44. Available from:
<http://psiquiatriainfantil.org/numero5/autismo.pdf>
9. Posadas Sosa R, Rios Medina E, Berganza CE, Brenner S. C. Síndrome de Rett: Revisión bibliográfica y presentación de casos. 2007;9(2):19–33.
 10. Lucariello M, Vidal E, Vidal S, Saez M, Roa L, Huertas D, et al. Whole exome sequencing of Rett syndrome-like patients reveals the mutational diversity of the clinical phenotype. Hum Genet. 2016;135(12):1343–54.
 11. Campos-Castello J, Fernandez-Mayoralas DM, Muñoz-Jareño N, San Antonio-Arce V. Síndrome de Rett: 50 años de historia de un trastorno aun no bien conocido. Medicina (B Aires). 2007;67(6 I):531–42.
 12. Dom R, Fl P, Asociaci L. SÍNDROME DE RETT. p. 1–10.
 13. Tomás Vila M, Vitoria Miñana I, Gomez Gosalvez F, Pantoja Martinez J, Revert Gomar M, Teva Galan MD. Epidemiología del deterioro intelectual y neurológico progresivo en la infancia. Estudio multicéntrico en la Comunidad Valenciana. An Pediatr. 2013;78(5):303–7.
 14. Rosales-Reynoso MA, Ochoa-Hernández AB, Juárez-Vázquez CI, Barros-Núñez P. Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la memoria y su implicación en algunas enfermedades neurológicas. Neurologia. 2016;31(9):628–38.
 15. Junta De Extremadura. Plan integral de enfermedades raras en Extremadura [Internet]. 2004. 1-168 p. Available from:
<http://www.saludextremadura.com/documents/19231/41137/enfermedadesraras2010.pdf>

16. Unidos E, Comunes EP, Ue L. Epidemiología de las Enfermedades Raras Tabla de EDO. 2018;
17. Raras E. Protocolo de funcionamiento del Sistema de información sobre. 2017;1-4.
18. González NG, Autora: ANSIEDAD EN FAMILIAS CON HIJAS CON SÍNDROME DE RETT. 2017.
19. Navarro EG. Genética clínica y dismorfología: Generalidades. Rev Esp Pediatr. 2009;65(1):12-4.
20. Góngora P, Martín R, César R, Cortés M, Carmen M, Síndrome EL, et al. Redalyc.EL SÍNDROME DE RETT: UNA INTERVENCIÓN MULTIDISCIPLINAR. 2008;
21. Monrós E, Armstrong J, Aibar E, Poo P, Canós Pineda IM, Valencia España P. Síndrome De Rett En España: Análisis De Mutaciones Y Correlaciones Clínicas.

Enlaces de interés:

<http://www.rett.es/>

<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?Ing=ES>

<http://www.juntaex.es/comunicacion/noticia?idPub=24395>

<http://rettportugal.blogspot.com/p/sindrome-de-rett.html>