



9TH WORLD
RETT SYNDROME
CONGRESS

9º Congreso Mundial del Síndrome de Rett

Gold Coast, Australia
Octubre 2-5, 2024

Informe elaborado por:

Laura Kanapieniene
Pedro Rocha



Asociación Española
ENTIDAD DE UTILIDAD PÚBLICA

Índice

Introducción.....	4
Historia del síndrome de Rett	7
Desafíos diagnósticos en el síndrome de Rett y trastornos relacionados.....	8
Nuevos conocimientos sobre la biología de MeCP2 y el síndrome de Rett.....	10
Defensa de derechos: Lucha por tu hijo	12
Dolor en el Síndrome de Rett.....	13
Pain Check – Dando voz a quienes no pueden expresar su dolor.....	14
Problemas de sueño en el síndrome de Rett y su impacto	15
Desregulación emocional, conductual y autonómica en el síndrome de Rett.....	16
Ansiedad en el síndrome de Rett	18
Sanando el microbioma de niños con trastornos del neurodesarrollo, incluyendo el síndrome de Rett, utilizando tecnologías genómicas	19
Optimizar la nutrición: alcanzar el potencial	21
Bacterias intestinales: Composición, actividad e impacto	22
Tracto gastrointestinal (GI): De arriba a abajo	23
Salud bucal en el síndrome de Rett: Factores de riesgo, cuidado y tratamiento bucal	24
Tendencias de la pubertad en América del Norte y estrategias de manejo menstrual para mujeres con síndrome de Rett.....	25
Transición de la atención pediátrica a la atención para adultos, problemas médicos en el síndrome de Rett y trastornos relacionados en adultos	26
La utilidad de realizar actividades de la mejor manera	27
Comunicación, conexión y comunidad	28
Rehabilitación motora asistida por tecnología para personas con síndrome de Rett (TeMoRett)	30
Miedo al movimiento en el síndrome de Rett: orígenes, evaluación y tratamiento	31
Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante dispositivos portátiles y sus implicaciones en el síndrome de Rett.....	32
Vigilancia y cuidado de la cadera en el síndrome de Rett.....	33
Síndrome de Rett: Curvatura de la columna y problemas óseos	34
Perspectivas de padres y fisioterapeutas sobre la fisioterapia en el Síndrome de Rett	35
El mundo de la música en el síndrome de Rett: una perspectiva retrospectiva	36
Desarrollo clínico de trofinetida en el síndrome de Rett	37
Ensayo clínico innovador con cannabis medicinal de espectro completo en el síndrome de Rett.....	38
TSHA-102: Terapia génica en investigación para el síndrome de Rett	39
Desarrollo de NGN-401, una terapia génica autorreguladora para el síndrome de Rett.....	41

miRARE: Un enfoque, una filosofía y una aventura en expansión	43
Procesamiento y regulación sensorial	44
Evaluación del lenguaje y la comunicación	46
Determinación propia en adolescentes y adultos jóvenes con síndrome de Rett	48
El uso de la tecnología de seguimiento ocular en el síndrome de Rett	49
Disfunción respiratoria y de la deglución en el síndrome de Rett	50
¿De qué manera un modelo de ratón del SR proporciona conocimiento sobre la eficiencia y la salud pulmonar en el trastorno?.....	51
Neumonía.....	52
Salud pulmonar y el uso de un dispositivo PEP.....	53
Crisis y episodios similares a crisis en el síndrome de Rett.....	54
Registros de enfermedades raras: ¿Por qué los necesitamos?.....	56
Ensayos clínicos en Australia.....	57
El futuro del síndrome de Rett	58
Tengo Síndrome de Rett	59
¡Hasta el próximo congreso!	62

Introducción

La novena edición del Congreso Mundial sobre el Síndrome de Rett fue, sin duda, un momento muy esperado y emocionante para toda la comunidad de familias, profesionales y asociaciones que viven de cerca los desafíos de mundo Rett. Tras ocho largos años de espera y después de haber sido aplazado en 2020 debido a la pandemia de Covid-19, este congreso finalmente se hizo realidad en octubre de 2024. Fue un reencuentro conmovedor, así como una oportunidad única para compartir avances, conectar con otros afectados, y renovar el compromiso de seguir luchando juntos.

La Asociación Española del Síndrome de Rett (AESR) estuvo representada por dos miembros, Pedro Rocha y Laura Kanapieniene, quienes participaron en sesiones repletas de esperanza y conocimiento. Con el propósito de compartir toda la información presentada en el congreso, han preparado este informe dedicado a las familias y a todos aquellos interesados en el mundo Rett.

A lo largo del congreso, se abordaron temas que tocan el corazón de nuestras preocupaciones: nuevas terapias génicas que abren caminos de esperanza, innovaciones en la detección del dolor, estrategias de nutrición, el impacto del microbioma en la salud digestiva y neuronal, cuidado respiratorio, fisioterapia, musicoterapia, comunicación aumentativa y varios otros aspectos importantes de los cuidados que las familias enfrentan en su día a día. Cada uno de estos temas nos acerca un poco más a entender y mejorar la calidad de vida de quienes viven con el síndrome de Rett (SR), y nos motiva a seguir adelante con esperanza renovada.

El evento incluyó algunas sesiones plenarias para todos los asistentes, pero la mayor parte del tiempo se organizó en dos vías paralelas: una preclínica y clínica, dedicada a investigadores y científicos, y otra familiar, orientada al cuidado terapéutico de personas con síndrome de Rett. Los representantes de la AESR, siendo padres de personas afectadas, participaron principalmente en las sesiones plenarias y en las sesiones dedicadas a las familias, donde se exploraron temas prácticos y terapéuticos relevantes. Por este motivo, el informe no cubre los aspectos técnicos y científicos de la sección preclínica y clínica, sino que se enfoca en el contenido dirigido a los cuidadores y familiares, centrado en mejorar la calidad de vida y el bienestar de nuestros seres queridos con síndrome de Rett, recogiendo la información presentada en el congreso de una forma resumida, con el propósito de acercar estos conocimientos a todas las familias en España y mundo hispanohablante.

Sin embargo, este evento no solo fue un espacio para aprender y compartir conocimientos, sino también una preciosa oportunidad para reencontrarnos con viejos amigos y crear nuevas conexiones. Fue especialmente valioso para fortalecer los lazos entre los países hispanohablantes, ya que nos acompañaron representantes de México, Chile y Argentina. Hemos recibido mucha retroalimentación positiva sobre el trabajo de AESR y su impacto en países de Latinoamérica e incluso Estados Unidos, donde la población hispanohablante frecuentemente recurre a los recursos informativos elaborados por nuestra asociación.

Además, fue inspirador ver cómo el mundo Rett sigue avanzando en tantos aspectos que, a veces, en el día a día, pasan desapercibidos. Por ejemplo, ver a tantas chicas y mujeres con síndrome de Rett comunicándose con sus dispositivos de seguimiento ocular. Lo que antes era una excepción, ahora se ha convertido en una norma: un símbolo de la lucha constante por darles una voz propia. Sin embargo, echamos en falta una mayor atención al tema de la lectoescritura y la educación en general de nuestras queridas, que sigue siendo un campo importante por explorar.

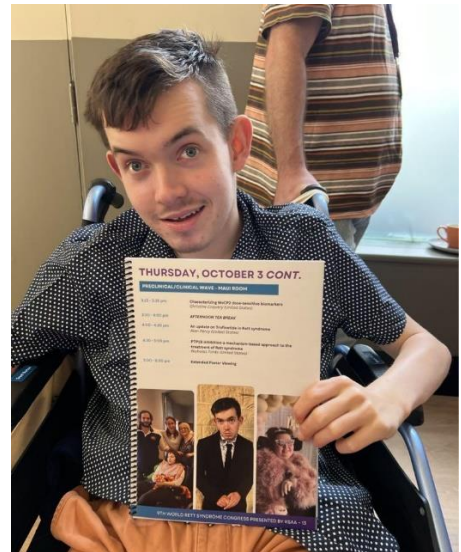
También fue fascinante observar cómo los avances en inteligencia artificial están abriendo nuevas puertas para la investigación y el cuidado de las personas con síndrome de Rett. Sin duda, ha sido uno de los temas recurrentes a lo largo del evento, y esperamos que estos avances impulsen de manera cualitativa la investigación y el desarrollo de nuevas terapias.

Asimismo, fue una oportunidad única para hablar directamente con investigadores, transmitiendo el punto de vista de las familias sobre aspectos importantes para nosotros. También pudimos reunirnos presencialmente con representantes de la industria farmacéutica para discutir la posibilidad de aprobación de Daybue y futuros fármacos dedicados a los pacientes con síndrome de Rett en Europa. En estas discusiones se destacó la necesidad de contar con un registro de pacientes a nivel europeo. Queremos agradecer a todas las familias que participaron en el proyecto piloto del censo Rett, el cual nos brindó una oportunidad única para trabajar en un enfoque innovador para los registros de enfermedades raras, impulsado por las familias, y que demostró tanto sus beneficios como sus desafíos. Estamos seguros de que este proyecto, con toda la retroalimentación e interés recibidos en el congreso, pronto dará un gran paso adelante y se convertirá en una herramienta potente que dará nuevo impulso a los ensayos clínicos en Europa.

Por tanto, el congreso fue mucho más que una experiencia intelectual; fue una oportunidad de reencontrarnos, de impulsar nuevos proyectos y una vivencia profundamente emocional que trascendió las paredes de las salas de congreso. Ver a niñas, mujeres e incluso un hombre con síndrome de Rett bailando en la cena de gala, escuchar a los hermanos compartir sus experiencias y su punto de vista de lo que significa vivir en el mundo Rett, o escuchar a una mujer con Rett dar un discurso en la clausura, que dejó a todos los presentes con lágrimas en los ojos y arrancó una ovación de pie, fueron momentos inolvidables.

Estos instantes nos recuerdan que el congreso no solo trata de avances y descubrimientos, sino también de la humanidad y resiliencia que unen a esta comunidad. Fue un congreso que tocó el alma de cada uno de nosotros y nos recordó la razón por la que seguimos adelante en esta misión. Por eso, queremos agradecer a la Asociación Australiana del Síndrome de Rett, cuya dedicación y esfuerzo incansable hicieron posible este magnífico encuentro. ¡Gracias, de corazón!





Historia del síndrome de Rett

Alan Percy (EE. UU.)

Dr. Alan Percy es un neurólogo pediátrico en la Universidad de Alabama en Birmingham (UAB). Ha sido el investigador principal del Estudio de Historia Natural de síndrome de Rett (SR) que ha registrado a más de 1,800 participantes, y ha publicado más de 250 estudios sobre el SR, manteniendo siempre el compromiso de encontrar tratamientos eficaces para este trastorno del neurodesarrollo único.

Percy contó, que el síndrome de Rett fue reconocido por primera vez hace más de 60 años por el médico Andreas Rett en Viena, al mismo tiempo que el doctor Bengt Hagberg lo observaba en Uppsala. Sin embargo, el síndrome no recibió la atención mundial hasta 1983, cuando Hagberg y colegas de Francia y Portugal publicaron el primer artículo que despertó interés a nivel internacional y nombraron el trastorno como "síndrome de Rett". Fue en ese periodo temprano que se establecieron los primeros criterios diagnósticos, que luego se han modificado varias veces a medida que la investigación avanzaba. Percy comenzó su dedicación al estudio de este trastorno en 1983, cuando identificó a la primera niña con síndrome de Rett en Houston, lo cual fue el inicio de un esfuerzo colaborativo para encontrar la causa genética y desarrollar estudios clínicos.

La búsqueda del origen genético y las características de este síndrome se intensificaron con los años, culminando en 1999 con la identificación mutación en el gen MECP2 en el cromosoma X (Xq28) como el mecanismo causal. Asimismo, uno de los mayores logros fue el Estudio de Historia Natural en Estados Unidos, que contribuyó de manera decisiva al avance en el conocimiento de SR en las últimas dos décadas. Estas dos premisas eran importantes para el desarrollo del primer tratamiento, Daybue, aprobado para el SR y el inicio de ensayos de terapia génica.

Percy subrayó la importancia de recordar que el síndrome de Rett afecta a personas en todo el mundo y que es esencial que los tratamientos sean accesibles para todos. Con gratitud hacia los pioneros que iniciaron este camino, Percy expresó su esperanza de que las generaciones actuales y futuras aseguren la continuación y expansión del progreso alcanzado hasta ahora.

Ideas principales

- SR fue reconocido por primera vez hace más de 60 años por el médico Andreas Rett en Viena.
- En 1999, se identificó que el gen MECP2 es el causante del síndrome de Rett, lo cual abrió las puertas a mejor comprensión del síndrome y al desarrollo de tratamientos.
- La investigación y el tratamiento del SR requieren un esfuerzo global para asegurar que los avances médicos y terapias estén disponibles para todos los afectados, sin importar su ubicación geográfica.



Moving to the Future

- Important to improve access to trials throughout the world
- Need to involve both developed and not fully developed economies
- Need to expand clinical expertise and clinical trial excellence throughout world
- Essential to have mechanism that allows universal access to approved therapeutic agents worldwide, not to selected few

Desafíos diagnósticos en el síndrome de Rett y trastornos relacionados

Tim Benke (Estados Unidos)

En su ponencia, Tim Benke explicó que el SR afecta a aproximadamente 30.000 niños en los EE. UU., lo que es comparable con la prevalencia de enfermedades como la ELA, la enfermedad de Huntington y la fibrosis quística. El trastorno es causado por un error espontáneo en un gen del cromosoma X, lo que da lugar a cambios que alteran su función. En su explicación destacó las diversas formas de SR, incluyendo el SR clásico, el SR atípico, la encefalopatía por SR en varones y la discapacidad intelectual relacionada.

Además, Benke enfatizó la importancia de reconocer las diferentes presentaciones del SR, particularmente en los varones, ya que a menudo presentan síntomas fuera de lo que se observa típicamente en el SR. También destacó la necesidad de realizar pruebas genéticas para confirmar los diagnósticos y proporcionar a las familias información sobre los riesgos de recurrencia que pueden presentarse en algunos casos muy particulares.

El ponente discutió el manejo del SR, señalando que las preguntas más comunes incluyen la identificación de síntomas, opciones de tratamiento y la transición al cuidado adulto. Asimismo, destacó un estudio que identificó las principales preocupaciones de los cuidadores de las personas con SR, entre las que se incluyen mejorar la comunicación, controlar las convulsiones, mejorar el uso de las manos y regular los movimientos intestinales. Recomendó varias terapias, incluidas la logoterapia y la terapia ocupacional, y enfatizó la importancia de mantener las habilidades existentes, así como fomentar la comunicación asistida.

Asimismo, Benke habló sobre las “crisis Rett” que son episodios difíciles de distinguir de las convulsiones epilépticas, ya que pueden compartir síntomas similares, aunque presentan diferencias clave. En una convulsión verdadera, la persona pierde la conciencia y las estereotipias de manos características suelen detenerse, mientras que en una “crisis Rett”, la persona a menudo puede ser distraída y los movimientos repetitivos continúan. Los médicos recomiendan observar cada caso y hacer “lo mejor posible” para identificar el episodio, ya que no siempre es evidente.

Además, destacó que las personas con SR también pueden sufrir de dolores de cabeza y migrañas, síntomas que no siempre se deben al SR. Estos dolores pueden causar vómito y malestar, y es importante tratarlos como cualquier otro dolor de cabeza. Reconocerlos permite mejorar la calidad de vida sin atribuir todo al SR.

Finalmente, Tim Benke subrayó la necesidad de continuar con la investigación y los avances en la comprensión y tratamiento del SR, así como la importancia de hacer que el tratamiento esté disponible a nivel mundial.

Ideas principales

- El síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo que afecta tanto a hombres como a mujeres, con presentaciones y niveles de gravedad diferentes. El uso de un lenguaje inclusivo de género debería convertirse en una norma en el ámbito del SR.
- El diagnóstico del SR se basa en síntomas como regresión seguida de estabilización, pérdida de función en manos y lenguaje, y anormalidades en la marcha. Para el RTT atípico, se requieren criterios específicos.
- Las pruebas genéticas son importantes para confirmar el diagnóstico y comprender la herencia, además de facilitar la conversación con las familias sobre los riesgos de recurrencia.
- Es fundamental reconocer que lo que es común en población general también puede suceder en las enfermedades raras. Las personas con SR sufren los dolores, envejecen y no son exentos de las enfermedades comunes.

- El manejo del RTT debe abordar la comunicación, el control de convulsiones, el uso de las manos, la marcha, y el bienestar general mediante terapias como la del habla, ocupacional y física.

Classic/Typical Rett Syndrome

The checklist:
 Period of regression followed by recovery and stabilization
AND:

1. Partial or complete loss of acquired purposeful hand skills
 Example: pincer to rake; rake to no use; extreme handedness
2. Partial or complete loss of acquired spoken language
 Example: babble to nothing
3. Gait abnormalities: impaired or absence
4. Stereotypic hand movements (not just wringing)

If under 3 years of age, should be re-assessed every 6-12 months. *Usually* stable by age 5-6yo.
 Atypical: Regression and 2/4 criteria (5/11 supporting criteria)

Rett Syndrome: the atypical "check list" (5/11 needed)

Supporting criteria:

1. Awake breathing disturbance
2. Awake bruxism
3. Impaired sleep
4. Abnormal muscle tone
5. Peripheral vasomotor disturbance
6. Scoliosis/kyphosis
7. Growth retardation
8. Small, cold hands and feet
9. Inappropriate laughing/screaming spells
10. Diminished pain response
11. Intense eye communication ("eye pointing")

MECP2 related

MECP2 mutations in males: Not "Lethal" (just rare)

Pronoun awareness

Presentations:
 Neonatal encephalopathy
 Late encephalopathy, may be progressive
 Central apnea: mortality
 Hypertonic movement disorder
 Non-ambulatory, gastrostomy dependent
 Epilepsy, but not all
 Mortality higher but not exclusive! (very small case series)
 Typical or atypical Rett Syndrome
 Intellectual disability
 Discovery: via panel or exome

Inheritance may be from affected or unaffected mother
 Parental testing is absolutely necessary to screen for recurrence

Neul et al, A J Med Genet 8 180: 55 (2015)
 See Talia Thompson's poster!

MECP2 related: but NOT Rett syndrome

MECP2 duplication syndrome (the entire gene is duplicated PLUS several other genes)

Typically: duplication in males or triplication in females

infantile *hypotonia*,
 moderate-severe intellectual disability
 absence of speech
 progressive *spasticity*
 recurrent respiratory infections

- Early death due to sepsis (20s)
- Need for vaccinations

Seizures, medically refractory

- Onset 8-10yo

Later deterioration (teens, with epilepsy)
 Duplications: Mothers ("normal", LD, ADHD, OCD) vs male siblings affected; triplications: females
 0.3 to 2.3 Mb dupl: duplication size related to severity

- The other side of that inverted U-shaped curve

Peters et al Clin Genet 95:575 (2019)

Seizures versus "Rett spells"

Seizures:

- each seizure type looks the same, in a predictable way
- loss of awareness, not distractible
- quality of the movements, what are the hands doing, what is the breathing doing
- eyes open, stuck
- what happens afterwards
- response to antiseizure medications
- captured on EEG as seizures

Nuevos conocimientos sobre la biología de MeCP2 y el síndrome de Rett

Joe Zhou (Estados Unidos)

Joe Zhou, profesor de la Universidad de Pensilvania, explicó que las mutaciones en el gen MeCP2, ubicado en el cromosoma X, son la causa principal del SR. El hecho de que esta enfermedad sea causada por una sola mutación genética, su prevalencia en mujeres heterocigotas y su naturaleza progresiva, llevó a los investigadores a centrarse en tres preguntas clave: ¿qué más se puede aprender de la genética del síndrome de Rett?, ¿qué impulsa la patogénesis del síndrome de Rett en las mujeres heterocigotas?, y ¿qué explica la progresión de la enfermedad en el tiempo?

Para abordar estas preguntas, los científicos crearon varios modelos de ratón que replican mutaciones comunes del MeCP2 y, sorprendentemente, descubrieron que varias de estas mutaciones afectan la capacidad de la proteína MeCP2 para unirse al ADN (el cromosoma), pero también reducen su estabilidad en las células. Este hallazgo es clave, ya que indica que mejorar la estabilidad de la proteína MeCP2 podría ser una estrategia terapéutica prometedora.

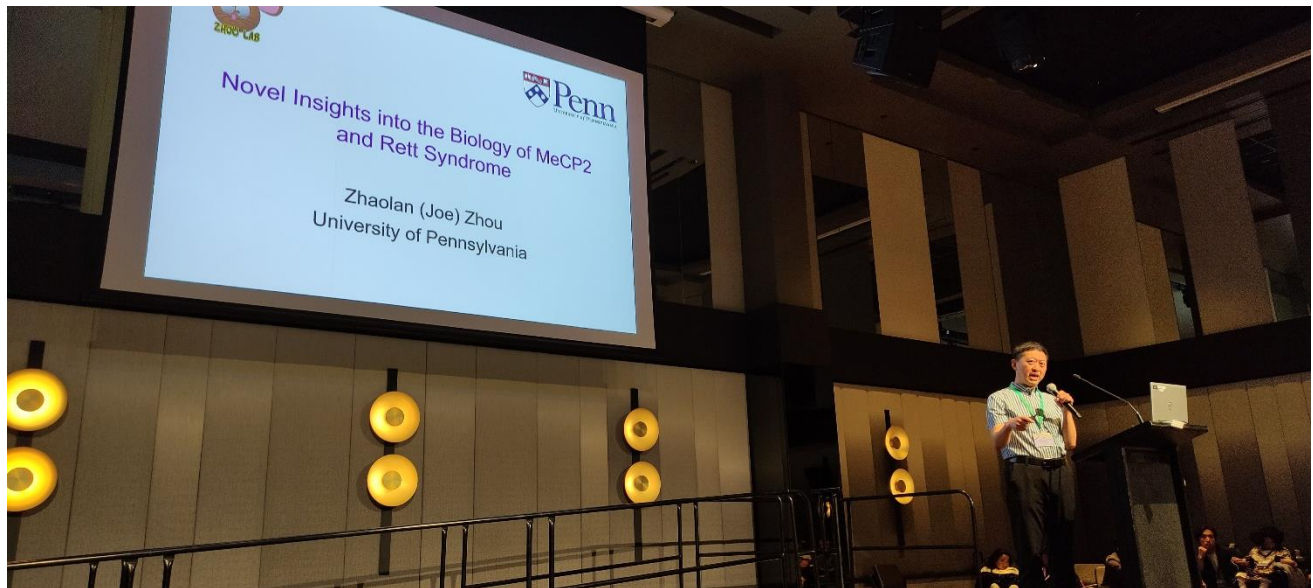
A continuación, explicó que los investigadores usaron tecnología transgénica para estudiar las células de los ratones y observar cómo la disfunción de MeCP2 provoca cambios en la expresión génica a lo largo del tiempo. Estos cambios no ocurren de inmediato, sino que se acumulan progresivamente, como una "bola de nieve", lo que significa que pequeñas alteraciones se van sumando y empeorando con el tiempo. Es importante destacar que estos cambios en los genes se producen de manera autónoma dentro de las células, lo que subraya el papel fundamental de MeCP2 en mantener la transcripción génica precisa durante mucho tiempo.

Por tanto, Joe Zhou y sus colegas proponen que, en lugar de referirse a los "genes objetivo de MeCP2", como se ha hecho hasta ahora, sería más apropiado hablar de "genes sensibles a MeCP2", ya que estos estudios muestran que MeCP2 tiene un papel crucial en el mantenimiento de la transcripción genética a lo largo del tiempo.

Así pues, este conocimiento abre nuevas puertas para entender mejor cómo el SR afecta a las células y cómo podría tratarse. No se trata solo de la pérdida de función de una proteína en particular, sino de cómo esta pérdida genera alteraciones progresivas que afectan múltiples aspectos de la actividad celular.

Ideas principales

- Mutaciones en el gen MECP2 son la causa principal del síndrome de Rett, lo que afecta el desarrollo cerebral.
- Los cambios en la expresión de los genes debido a la disfunción de MeCP2 se acumulan gradualmente a lo largo del tiempo. Esto significa que los síntomas del síndrome de Rett no solo son el resultado inmediato de la mutación, sino que empeoran de manera progresiva, lo que puede ayudar a los médicos a comprender mejor el curso de la enfermedad.
- Los estudios sugieren que mejorar la estabilidad de la proteína MeCP2 podría ser una vía terapéutica prometedora.



Rett syndrome is a unique disorder with notable characteristics

X-linked dominant disorder common in heterozygous females
A distinct, progressive, clinical course of presentation

Questions we wonder:

1. What else to learn about MeCP2 biology?
2. What drives RTT pathogenesis at the first step?
3. What underlies the progressive feature of RTT in females?

Chahrouh and Zoghbi, Ne

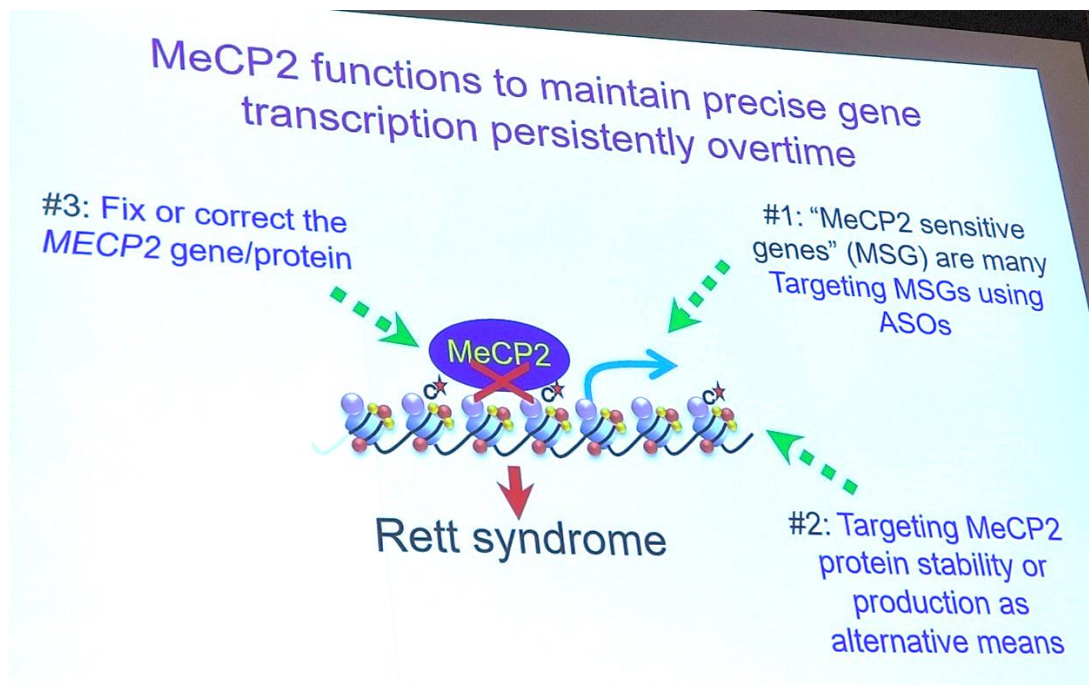
Increasing MeCP2 T158M protein expression ameliorates RTT-like phenotypes

Body size

Breathing (Apneas/hour)

T158M is a partial loss-of-function mutation, NOT dominant negative compatible with gene therapy

Stabilizing MeCP2-T158M protein by inhibiting protein degradation or elevating endogenous T158M expression, genetically or epigenetically, offers therapeutic potentials, at least in mice (Stoke, Dewpoint, etc)



Defensa de derechos: Lucha por tu hijo

Fiona Russo (Australia)

Dra. Fiona Russo expuso los desafíos que enfrentan las familias de personas con síndrome de Rett en Australia, destacando la complejidad del sistema de seguridad social y la necesidad de mejorar la capacitación de los cuidadores en la defensa de los derechos de las personas con discapacidades complejas, para asegurar financiamiento adecuado. Se identificaron barreras como la complejidad del sistema, la falta de información confiable, la limitada colaboración de los proveedores y las pocas oportunidades para desarrollar habilidades de abogacía. Asimismo, se enfatizó la carga emocional y financiera que cae en los hombros de los cuidadores.

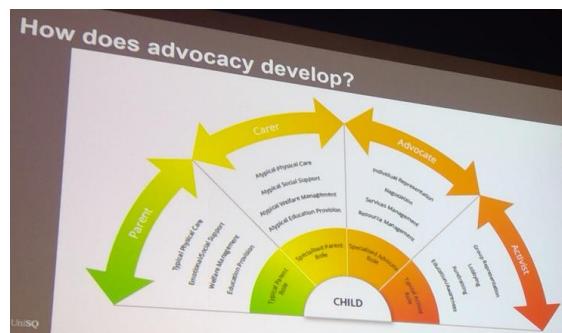
La investigación de la ponente indica que las habilidades de abogacía pueden desarrollarse mediante el apoyo entre iguales, pero actualmente no existen programas en Australia que aborden esta necesidad. La ponente comparte datos de un programa piloto que mostró un aumento del 10% en la autoeficacia percibida por los padres y una disminución del 13% en los niveles de estrés tras una breve intervención. El programa también resultó en una modesta mejora en la calidad de vida familiar. La ponente sostiene que se deben asignar más recursos para capacitar a los padres con el fin de mejorar la vida de las personas con discapacidades complejas.

El proyecto doctoral de Russo incluyó entrevistas con familias y grupos focales con proveedores de servicios, revelando la necesidad de un programa que apoye a las familias en la navegación de los sistemas de atención para discapacidades. El proyecto consistió en desarrollar módulos diseñados por y para padres, con el fin de aumentar su confianza y habilidades en la navegación del sistema. El programa mejoró los recursos y el apoyo, generó resultados más positivos para los niños, redujo los niveles de estrés de las familias y aumentó su competencia.

La ponente también comparte experiencias personales, revelando que cuando su hija fue diagnosticada con síndrome de Rett, recibió poca o ninguna información o apoyo. Por tanto, enfatizó la importancia de la intervención temprana y de que el sistema de salud brinde un mejor apoyo a las familias tras un diagnóstico. Su objetivo es asegurar que otras familias no tengan que navegar el sistema sin el apoyo adecuado, como le ocurrió a ella.

Ideas principales

- El estudio reveló problemas sistémicos en la coordinación entre los sistemas de apoyo para niños con discapacidades, lo que genera demoras y dificultades para las familias.
- Las habilidades de alfabetización en salud y defensa de los cuidadores son esenciales para asegurar el cuidado adecuado.
- El apoyo entre iguales es importante para capacitar a los padres para navegar sistemas complejos de seguridad social y sistemas de salud.



Dolor en el Síndrome de Rett

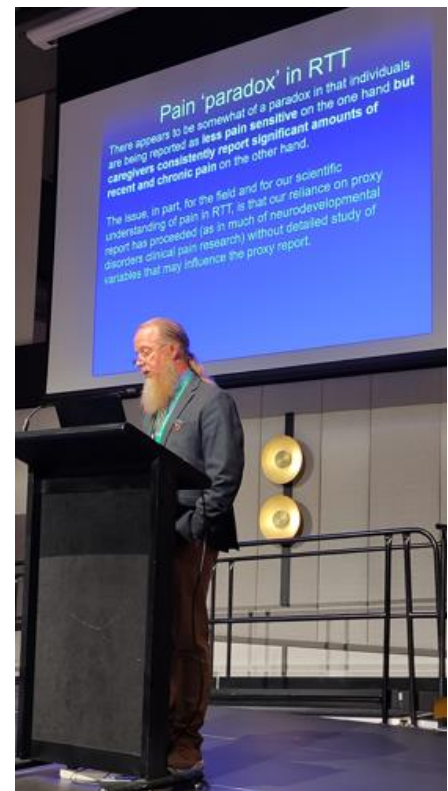
Frank Symons (Estados Unidos)

Frank Symons, profesor distinguido e investigador de la Universidad de Minnesota, expuso los desafíos asociados con la comprensión y el manejo del dolor en personas con síndrome de Rett. A pesar de los avances en la comprensión genética del SR, el dolor sigue siendo un problema importante para los pacientes y sus cuidadores. Symons subrayó los desafíos científicos, clínicos y prácticos relacionados con el dolor en SR, incluidos aspectos desconocidos de la neurobiología del dolor, dificultades para evaluar y tratar el dolor, y los retos diarios de los padres para reconocer y gestionar el dolor de sus hijos.

Symons mencionó los hallazgos paradójicos de su investigación, en los cuales los padres informaron que sus hijos con SR eran menos sensibles al dolor, aunque también reportaron niveles significativos de dolor crónico reciente. Hizo hincapié en la necesidad de estudios más detallados para comprender los factores que influyen en este, como las creencias y experiencias de los padres en relación con el dolor.

Symons propuso un cambio en el enfoque, sugiriendo que el dolor debería asumirse presente hasta que se demuestre lo contrario. También subrayó la importancia de comprender la biología relacionada con las diferencias individuales en la percepción y procesamiento del dolor, y de cuestionar la persistente creencia en una mayor tolerancia al dolor en personas con SR, ya que esta creencia podría llevar a un manejo inadecuado del dolor.

Asimismo, abordó los retos de manejar el dolor postoperatorio en pacientes con SR, tomando como ejemplo el tratamiento postquirúrgico de la fusión espinal. A pesar de las guías existentes para el manejo del dolor, la investigación de Symons halló que la analgesia inicial administrada a niñas con SR fue significativamente menor en comparación con otros pacientes y que las calificaciones de dolor en la cama aumentaron con el tiempo. Este fenómeno podría deberse a la creencia persistente sobre la reducción de sensibilidad al dolor en personas con SR, y destacó la necesidad de investigaciones adicionales para mejorar la atención y los resultados.



Ideas principales

- El dolor en el Síndrome de Rett sigue siendo un reto importante; quedan preguntas pendientes sobre su relación con el gen MECP2.
- Existe una paradoja en SR: aunque se perciben como menos sensibles, los cuidadores reportan mucho dolor crónico reciente.
- La incertidumbre sobre si el paciente siente dolor es una fuente de estrés frecuente para los padres.
- A pesar de guías para el manejo postoperatorio, la analgesia inicial para SR suele ser insuficiente, reflejando creencias erróneas sobre su necesidad de tratamiento.

Pain Check – Dando voz a quienes no pueden expresar su dolor

Jeff Hughes (Australia)

El Profesor Emérito Jeff Hughes, junto con el Profesor Kreshnik Hoti y el Dr. Mustafa Atee, co-inventaron una serie de aplicaciones móviles llamadas PainChek® para ayudar a profesionales de la salud y cuidadores a evaluar el dolor en personas que no pueden comunicarlo, como niños pequeños, personas no verbales y personas con demencia avanzada. PainChek® Adult, la primera tecnología médica que usa IA con automatización inteligente, utiliza detección y análisis facial automatizados para identificar expresiones faciales indicativas de dolor y permite documentar otros comportamientos asociados. La aplicación calcula una puntuación de dolor y asigna una intensidad para ayudar en la toma de decisiones clínicas.

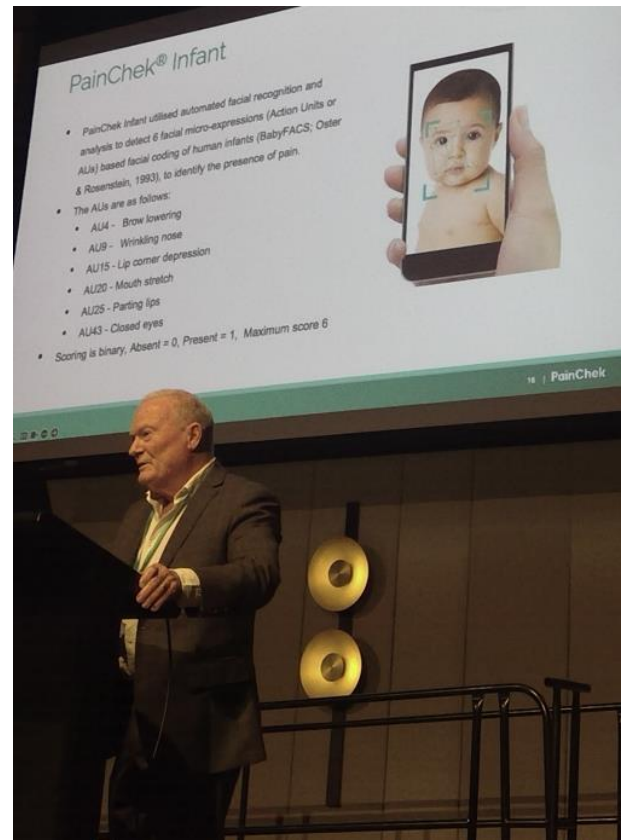
Aunque el dolor es común en personas de edad avanzada y con demencia, a menudo pasa desapercibido y sin tratamiento adecuado, causando sufrimiento innecesario y el uso de psicotrópicos para cambios conductuales causados por el dolor. Hughes subrayó la importancia de monitorear cambios de comportamiento como indicio de dolor y de distinguir entre el dolor y los síntomas psicológicos de la demencia.

La aplicación PainChek® ha sido aprobada en varios países y ha realizado más de cinco millones de evaluaciones. El equipo también está desarrollando herramientas de evaluación del dolor para niños y personas con discapacidad, con el objetivo de evolucionar de puntajes de dolor a perfiles de dolor personalizados, considerando componentes sociales, cognitivos, emocionales y nociceptivos. El objetivo final es dar voz a quienes no pueden verbalizar su dolor y mejorar la gestión del dolor en estas poblaciones.

Ideas principales

- El dolor en personas que no pueden comunicarlo suele ser subestimado y tratado de forma inadecuada, generando sufrimiento y uso inapropiado de psicotrópicos.
- PainChek® utiliza IA para detectar expresiones faciales de dolor y otros comportamientos asociados, proporcionando una puntuación de dolor que apoya la toma de decisiones clínicas en personas que no pueden expresarlo.
- Los creadores de PainChek® trabajan en herramientas para evaluar el dolor en niños, colaborando con el Telethon Kids Institute para desarrollar una versión específica para niños con discapacidad.

Más información: www.painchek.com



Problemas de sueño en el síndrome de Rett y su impacto

Honey Huessler (Australia)

Honey Huessler, pediatra especializada en desarrollo y trastornos del sueño y directora médica de un centro de ensayos clínicos, abordó los desafíos y la comprensión actual de las dificultades de sueño en niños con síndrome de Rett. Destacó la falta de conocimiento sobre las causas de estos problemas, aunque se conoce su frecuencia.

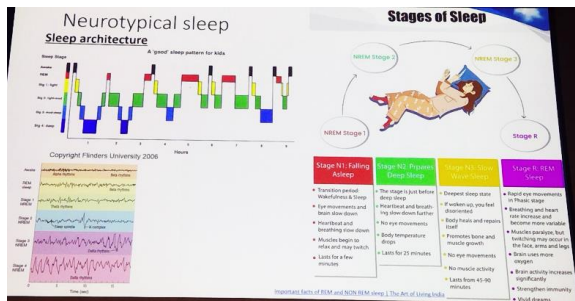
La doctora explicó las distintas etapas del sueño y los perfiles de EEG asociados, señalando la dificultad que enfrentan los niños con SR para pasar de una fase de sueño a otra. Mencionó que, en Australia, cerca del 80% de las niñas con SR presentan problemas de sueño, incluyendo la risa nocturna, un síntoma típico de este síndrome. Un estudio europeo reciente analizó datos de 22 investigaciones y encontró que los síntomas más comunes eran somnolencia diurna excesiva, con aproximadamente un 85% de las niñas experimentando insomnio, inquietud nocturna y movimientos repetitivos.

Huessler señaló que los niños con la mutación CDKL5 en particular sufren más problemas de sueño, además de dificultades gástricas y epilepsia. Destacó la necesidad de definir consistentemente los trastornos del sueño en la población Rett y que las anomalías en el ritmo circadiano, también comunes en el SR, requieren una estricta rutina diaria. Además, mencionó que con la edad surgen otros factores como la disfunción autonómica, obesidad, capacidad pulmonar restringida y dolor, que contribuyen a los problemas de sueño.

Huessler enfatizó la complejidad de los problemas de sueño en el SR y su impacto en las familias, recomendando establecer rutinas de sueño, mantener una buena actividad diurna, evitar alimentar a las niñas durante la noche y manejar adecuadamente la ansiedad y el estreñimiento para mejorar la calidad del sueño.

Ideas principales

- Los problemas de sueño son comunes en el síndrome de Rett, con aproximadamente el 80% de las niñas en Australia experimentando dificultades como la risa nocturna, el insomnio y los despertares nocturnos, aunque las causas de estos problemas aún no se comprenden del todo.
- Los problemas de sueño en el síndrome de Rett pueden cambiar con la edad.
- La ansiedad es un factor importante. La buena gestión de la ansiedad, junto con rutinas de sueño establecidas, actividad diurna y el manejo adecuado del estreñimiento, pueden mejorar la calidad del sueño.
- Aunque la melatonina puede ayudar a conciliar el sueño, aún no hay pautas claras para manejar estos problemas de forma integral.



Sleep in children with Rett syndrome

- Prevalence in Australian study in 2015 ~80% but lessens as girls age
- Night Laughing (77%) and screaming (49%) from early childhood
- Delayed sleep onset and night waking
- Variable reports of decreased night sleep or longer total sleep time
- Highest rate of sleep problems in R294x or R306C mutations but didn't specify which sleep problems

Desregulación emocional, conductual y autonómica en el síndrome de Rett

Paramala Santosh (Reino Unido)

El Profesor Paramala Santosh presentó su investigación, destacando los problemas de desregulación emocional, conductual y autonómica (EBAD por sus letras en inglés) comunes en el SR, que afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

El equipo de Santosh ha desarrollado biomarcadores y tratamientos para EBAD en el SR, empleando tecnología de sensores portátiles para monitorear resultados de tratamiento. Han creado la plataforma HealthTracker™, que gestiona datos fisiológicos recolectados de dispositivos portátiles y otros parámetros de salud para análisis y mejora de la atención en niños con SR.

Santosh detalló el enfoque del Centro para coordinar la atención, que implica reorganizar la información médica de una manera más comprensible para que los padres la entreguen al especialista adecuado. Este método ha ayudado a las familias a obtener mejores resultados de los especialistas que los atienden localmente.

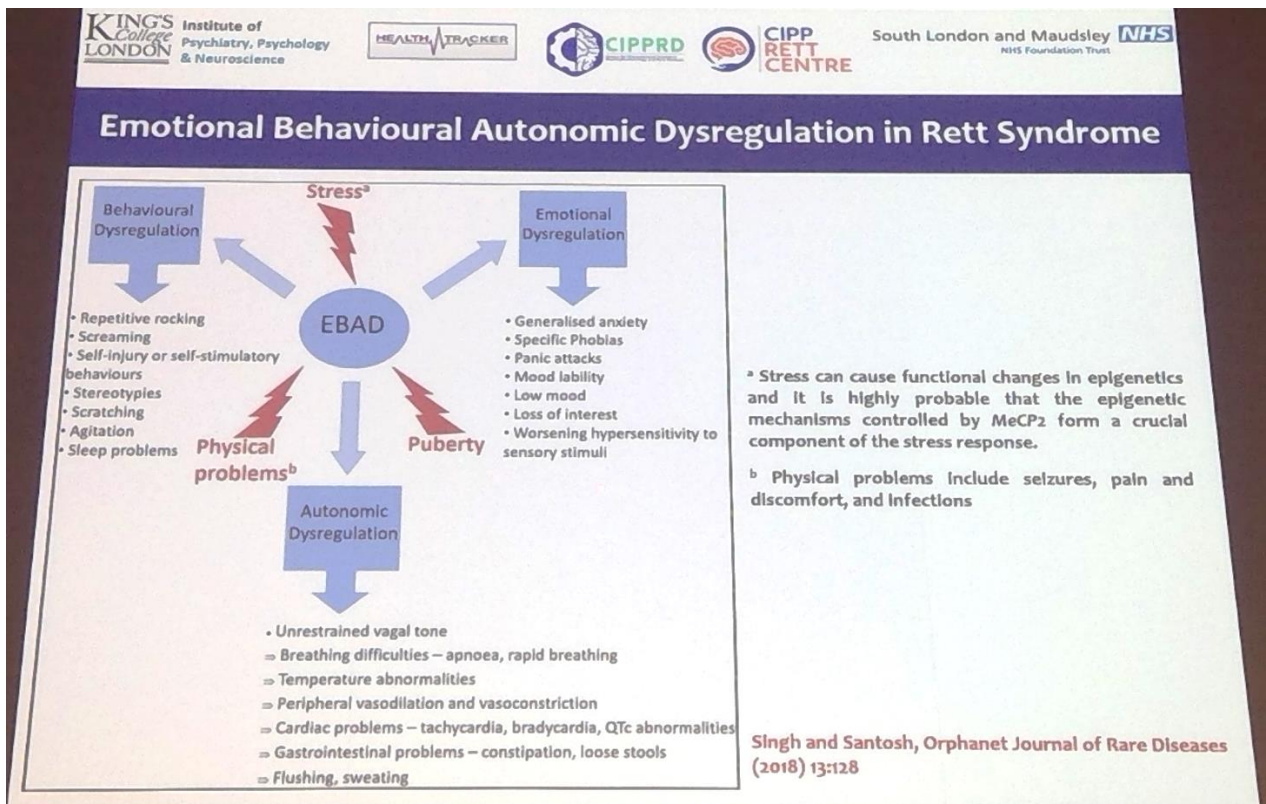
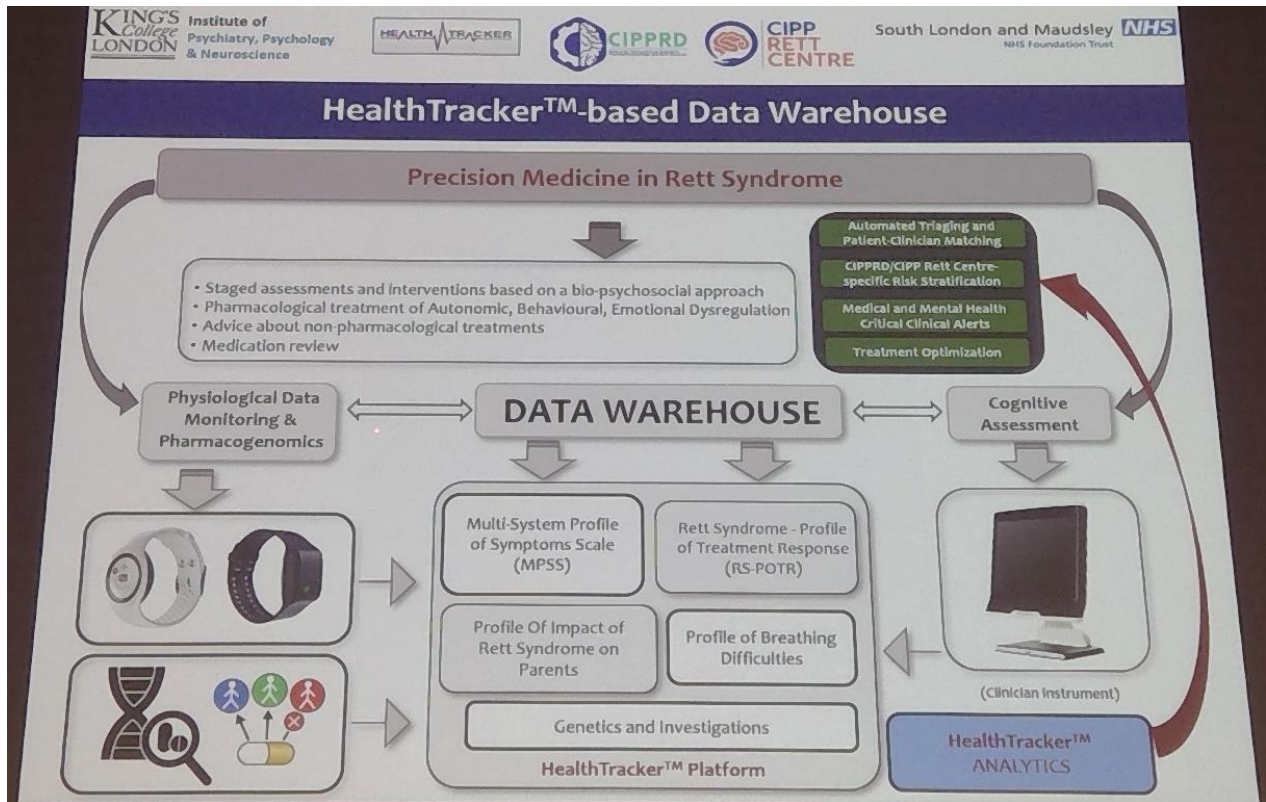
El profesor destacó el uso de análisis con IA en el sistema para comprender las respuestas de los pacientes y adaptar las prácticas según los resultados impulsados por los datos. También mencionó el uso de sistemas de triaje automatizado y estratificación de riesgos para gestionar riesgos cardíacos y alertas sobre la salud mental y física. Asimismo, habló sobre el enfoque del Centro en el manejo de la epilepsia, distonía, espasticidad, desregulación emocional, desregulación conductual, desregulación autonómica y el dolor en pacientes con SR, resaltando la importancia de la coordinación entre distintos especialistas para manejar interacciones entre medicamentos.

Finalmente, describió el desarrollo de una escala validada llamada escala de síntomas de perfil multisistema, que permite obtener el perfil multidimensional y se utiliza en diferentes enfermedades raras. También mencionó el desarrollo de un pasaporte digital, que permite tener un video del niño con etiquetas que indican lo que sucede.

Ideas principales

- La desregulación emocional, conductual y autonómica es un problema común en el síndrome de Rett y debería considerarse en ensayos clínicos.
- El centro ha desarrollado un enfoque innovador para coordinar la atención, que reduce la carga sobre las familias y mejora los resultados de los pacientes. Incluye la organización de información médica para compartir con especialistas locales y el uso de tecnología portátil para monitorear funciones autonómicas y emocionales.
- Con IA y análisis de datos, el centro ha avanzado en la comprensión y tratamiento del síndrome de Rett, identificando biomarcadores digitales, estrategias de medicina de precisión y triaje automatizado para adaptar la atención a las necesidades individuales.
- El centro ha validado una escala de perfil multisistema para evaluar EBAD.

Más información: www.healthtracker.co.uk



Ansiedad en el síndrome de Rett

Alan Percy (Estados Unidos)

Dr. Alan Percy discutió la prevalencia de conductas adversas en SR, particularmente la ansiedad y sus posibles tratamientos. Señaló que estas conductas pueden ser internas, como la ansiedad y el retiro social, o externas, como la agresión y la autolisis. Estas últimas son menos comunes debido a las limitaciones motoras de personas con SR, pero más prevalentes en individuos con mejores habilidades motoras.

Percy destacó que la ansiedad es común en SR, afectando a más del 75% de los individuos, y puede ser desencadenada por conglomeraciones de gente, ruidos y factores ambientales específicos. También mencionó que la ansiedad podría aumentar con la edad y está fuertemente relacionada con las habilidades físicas y variantes genéticas específicas.

En cuanto al tratamiento, Percy recomendó inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS), pero enfatizó que el medicamento debe iniciarse a una dosis baja y aumentarse gradualmente, ya que dosis demasiado altas podrían incrementar las conductas adversas.

También habló sobre los resultados del estudio de Historia Natural en EE. UU., que encontró que, aunque más de tres cuartas partes de los padres reportaron conductas similares a la ansiedad en sus hijas con SR, solo un pequeño porcentaje usó ansiolíticos. Por tanto, sugirió que esta discrepancia podría deberse a la complejidad del SR, lo que podría llevar a los padres a pasar por alto las conductas de ansiedad al lidiar con otros síntomas más graves.

Ideas principales

- El SR puede generar conductas como ansiedad, agresión y autolisis, más comunes en quienes tienen mejores habilidades motoras.
- La ansiedad afecta a más del 75% de los individuos con SR y puede ser desencadenada por varios factores ambientales.
- A pesar de su prevalencia, la ansiedad a menudo se pasa por alto en SR, lo que subraya la importancia de que las familias reconozcan y traten este síntoma.
- Los inhibidores de la recaptación de serotonina son útiles para tratar la ansiedad en SR, comenzando con dosis bajas para evitar efectos adversos.

Anxiety-related to Genotype

- R294X, R133C, R306C, and C-terminal deletions more commonly associate with anxiety than R106W, R168X, R255X, R270X, early truncations and large deletions
- Individuals in first group more physically able
- Quality-of-Life study: those with greater physical capabilities more likely to have behavioral issues

Key Practical Takeaways

- Anxiety-like behaviors are common: may be overlooked
- Associated with genotype, but vary little with age
- Related to specific factors: crowds, noises, external stimuli
- Serotonin reuptake inhibitors may be helpful
- Escitalopram 5-30 mg/day or sertraline 25-50 mg/day
- Both long acting, once per day, may take up to month to be effective
- It is possible to use too much leading to worsening behavior

Sanando el microbioma de niños con trastornos del neurodesarrollo, incluyendo el síndrome de Rett, utilizando tecnologías genómicas

Heather Way (Australia)

La ponente, investigadora molecular, especialista en clínica genómica y madre de dos niños con trastornos del neurodesarrollo, discutió su enfoque para tratar el SR y otros trastornos del neurodesarrollo mediante el uso de la genómica y la sanación del microbioma. Compartió su motivación personal, derivada de las luchas de sus dos hijos con trastornos del neurodesarrollo (TEA y TDAH), lo que la llevó a explorar los fundamentos genéticos de estas condiciones.

Destacó que alrededor del 90% de los niños con SR experimentan problemas gastrointestinales, los cuales pueden estar relacionados con desequilibrios en la flora intestinal. Para abordar esto, su clínica utiliza secuenciación del microbioma para entender el estado del intestino y crear planes de tratamiento individualizados basados en los resultados genómicos.

Compartió los hallazgos de un gran estudio sobre el trastorno del espectro autista (TEA) que reveló que el microbioma en el TEA indica una menor diversidad microbiana. Los individuos neurotípicos tienen alrededor de 700 especies de bacterias, mientras que los niños neuro diversos típicamente tienen entre 250 y 350 especies.

La ponente también discutió el impacto de los antibióticos, que pueden provocar el sobrecrecimiento de *Candida*, agotando la taurina y causando síntomas como risas y pérdida de control de esfínteres. La presencia de *Clostridium*, otra bacteria, puede afectar los neurotransmisores, así como causar estreñimiento.

Heather Way también utiliza la nutrigenómica, entendiendo que los alimentos pueden activar o desactivar nuestros genes. Han identificado 700 genes asociados al neurodesarrollo regulados por los alimentos, lo que ayuda a proporcionar resultados personalizados para ayudar a los niños a alcanzar su máximo potencial.

La ponente enfatizó la importancia de la dieta, señalando que los individuos con SR a menudo tienen niveles más altos de anticuerpos contra el gluten y los lácteos. Si es necesario, estos se eliminan de la dieta.

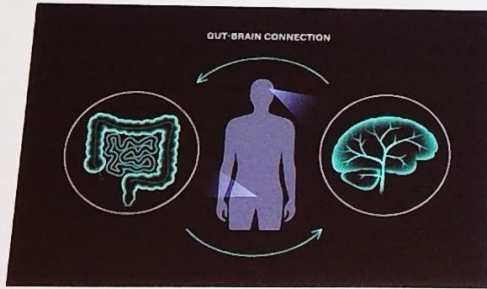
En conclusión, el enfoque de la ponente para tratar trastornos del neurodesarrollo involucra una combinación de genómica, nutrigenómica, ajustes dietéticos y probióticos. Este enfoque personalizado, basado en la comprensión del perfil genético único y el microbioma intestinal de cada individuo, puede mejorar significativamente su calidad de vida.

Ideas principales

- Los problemas gastrointestinales en el SR, relacionados con desequilibrios en la flora intestinal, pueden impactar en el cerebro.
- Ha desarrollado un kit de prueba llamado Gut Spectrum Detector para analizar la salud intestinal.
- El tratamiento es altamente individualizado, considerando los genes y el microbioma de cada paciente.

Más información: tacga.com.au , www.smartdna.com.au

DYSBIOTIC SPECIES CORRELATE WITH SYMPTOMS



- High *Bacterioides fragilis* - anxiety
- *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* - make endotoxins and serotonin deficiency
- Decreased *Coprococcus* - carbohydrate-degradation
- *Candida* – produces toxins and depletes taurine, giggling, incontinence
- *Clostridium* – toxins impact neurotransmitter release and constipation
- *Streptococcus pyogenes* – PANDAS
- Low *E Coli* and high *Enterobacteracia* - low serotonin, constipation, irritability, social isolation

Ilodromiti Z, et.al. Gut Microbiome and Neurodevelopmental Disorders: A Link Yet to Be Disclosed. *Microorganisms*. 2023 Feb 15;11(2):487. doi: 10.3390/microorganisms11020487. PMID: 36838452; PMCID: PMC9964594.

GUT / GENE INTERACTIONS

- Inflammation - VDR, IL-10 up-reg by bacteria
- Detoxification -SULT, CBS, Glutathione *ME3*
- Vitamin B - FUT 2, MUC2, GIF, *Bifido*
- Neurotransmitters – serotonin *E. coli*
- Cognition – BDNF – butyrate in the gut
- Circadian - CLOCK/ AANAT/ BMAL1/ ASMT
- Phenolics - UGT1A6, UDP, PST,
- Oxalates - SUOX/ SAT1/ AGXT, *Oxalabacter*
- Socialisation – OXTR and *L Reuterii*
- Food intolerances - DAO / Lactase / HLA's



SUMMARY - REBALANCE MICROBIOME

- Screen with specialist neurodevelopmental microbiome testing
- Reduce gut inflammation
- Low inflammatory diet, GF DF, organic foods
- Broths, rich in gelatin, collagen and glutamine to heal and seal the gut lining
- Polyphenols: 90% reach the colon intact
- Specific Probiotics according to microbiome and sequencing results
- Support new microbiota with specialist prebiotics
- GcMAF probiotics, refurbish with infant commensals, regenerate neurons
- Fermented foods

PREBIOTICS INCREASE HEALTHY MICROBIOTA



Lactulose aids constipation, binds ammonia

Fructooligosaccharides (asparagus, onion, leek, garlic, artichoke) support *Bifidobacterium* spp.

Galactooligosaccharides (figs, persimmons) reduce cortisol, increase *E. Coli*

Xylooligosaccharides support *Lactobacillus* spp.

Raffinose (onion, leeks, parsnips, legumes) increases SCFA

Inulin (chicory root) increase *Bifidobacterium*

PHGG increases SCFA, butyrate, increase *Lactobacilli* and *Bifidobacteria*

Resistant starch (banana flour) suppress *Clostridia* and *Enterococcus*

HMO improves cognitive ability, motor skills, learning, language, spatial cognition ability, and reduces anxiety

Optimizar la nutrición: alcanzar el potencial

Sue Thompson (Australia)

Sue Thompson, dietista clínica, habló sobre los desafíos nutricionales en el manejo del SR, que muchas veces presenta dificultades en el crecimiento y la alimentación debido a habilidades orales y de motricidad reducidas, problemas gastrointestinales, irregularidades respiratorias y convulsiones. La doctora subrayó la importancia de identificar patrones de crecimiento específicos para niñas con SR y diferenciarlos de aquellos causados por una nutrición inadecuada.

Thompson compartió el trabajo de la clínica multidisciplinar del SR en el *Children's Hospital at Westmead*, que desde su fundación en el 2000 ofrece revisiones integrales. Un estudio de 103 niñas con SR clásico hasta 2019 mostró que sus índices de altura, peso y BMI estaban más alineados con las tablas de crecimiento específicas de SR, diferenciándose significativamente de los estándares generales.

Thompson destacó la importancia de la variedad en la dieta para gestionar el SR, especialmente en la ingesta de fibra, calcio y hierro, y subrayó que la comida ofrece no solo nutrición, sino también disfrute y conexión familiar. Concluyó que cada niña con SR es única y requiere evaluaciones individuales para un manejo efectivo.

Ideas principales

- El SR afecta el crecimiento y la alimentación debido a problemas de motricidad oral, digestivos y convulsiones. Es esencial comprender los patrones de crecimiento normales en el SR y diferenciarlos de aquellos causados por una nutrición inadecuada.
- La alimentación en el SR va más allá de la nutrición, pues también proporciona disfrute, estimulación y confort, además de oportunidades para la interacción familiar y el desarrollo de habilidades motoras y comunicativas.
- Las evaluaciones nutricionales son fundamentales para el manejo del SR y deben considerar las necesidades únicas de cada niña, asesorando en la dieta, los líquidos y, de ser necesario, suplementos nutricionales.



Bacterias intestinales: Composición, actividad e impacto

Aglaia Vignoli (Italia)

Dra. Aglaia Vignoli, profesora asociada en Neurología Infantil y Psiquiatría en la Universidad de Milán, se especializa en enfermedades raras neurológicas, como la epilepsia y el síndrome de Rett. Vignoli se centró en los problemas gastrointestinales (GI) que complican el curso clínico y la calidad de vida de las personas con SR, problemas que a menudo resultan más debilitantes que las características neurológicas de la enfermedad. Detalló las características clínicas de los problemas de alimentación y la motilidad gastrointestinal en SR y describió enfoques de tratamiento para ayudar a las familias a manejar estas dificultades.

Igual como la ponente anterior, destacó la importancia del microbioma intestinal, una comunidad de microbios que vive en nuestro cuerpo, principalmente en el intestino, ayudando en el metabolismo y otras funciones clave. Sin embargo, un desequilibrio en este microbioma puede conducir a enfermedades.

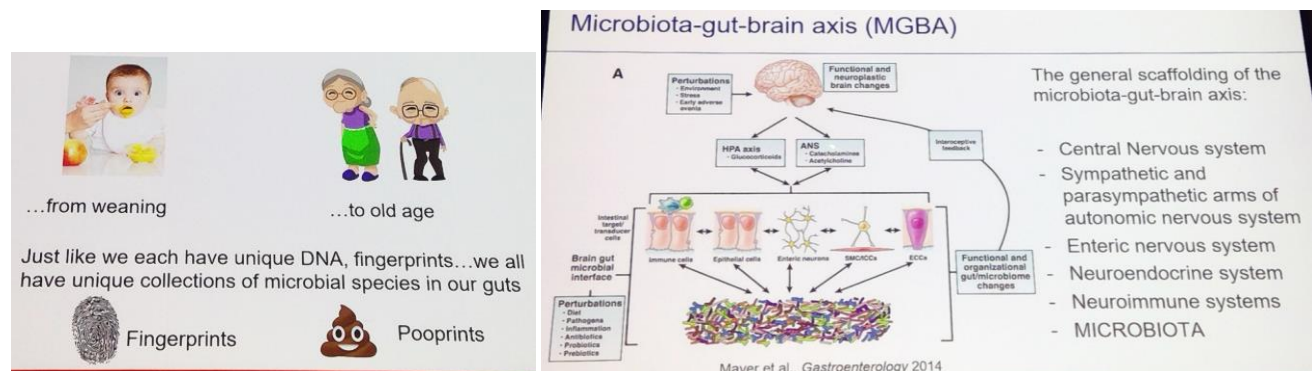
Vignoli habló sobre el eje intestino-cerebral, una comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino, señalando el rol del microbioma intestinal en condiciones neurológicas como el Alzheimer, el Parkinson, y trastornos psiquiátricos como la ansiedad, la depresión y los trastornos del neurodesarrollo.

Su investigación en el SR analizó el eje microbioma-intestino en niñas con SR clásico, comparando sus características microbianas con las de un grupo de control. Encontraron que las niñas con SR tenían una ingesta de macronutrientes diferente y una menor diversidad de especies microbianas en comparación con el grupo de control, además de alteraciones en las abundancias relativas de bacterias fecales.

Concluyó subrayando la necesidad de realizar estudios más amplios sobre el microbioma en el SR y expresó esperanza en futuras terapias más específicas y personalizadas.

Ideas principales

- Los problemas gastrointestinales (GI) representan una gran preocupación para las personas con SR y pueden causar más malestar que los síntomas neurológicos, incluyendo dificultad para ganar peso y estreñimiento. Comprender y gestionar estos problemas puede mejorar significativamente su calidad de vida.
- Las personas con SR presentan diferencias notables en su microbioma en comparación con individuos sin la condición, y se ha observado que los casos más severos muestran un mayor desequilibrio en el microbioma.
- Intervenciones terapéuticas dirigidas al microbioma podrían ayudar a controlar algunos síntomas del SR, aunque se requieren estudios más amplios para confirmarlo y desarrollar terapias personalizadas.



Tracto gastrointestinal (GI): De arriba a abajo

Kathleen Motil (Estados Unidos)

Dra. Kathleen Motil abordó dos problemas principales del tracto gastrointestinal (GI) en el SR: los trastornos de alimentación y los problemas de motilidad gastrointestinal. Señaló que el 81% de las niñas con SR experimentan dificultades de alimentación, como problemas de masticación y deglución, mientras que el 92% presenta dificultades relacionadas con motilidad gastrointestinal, incluyendo reflujo gastroesofágico, gastroparesia, enfermedades biliares, gases, distensión, estreñimiento y crisis abdominales agudas.

Para tratar estos problemas, sugirió recomendaciones como mantener una postura erguida durante la alimentación, la desensibilización oral y la estabilización de la mandíbula, el uso de líquidos espesos o alimentos licuados según la necesidad. También destacó la importancia de mantener la función oral y recomendó que los padres aprendan técnicas de reanimación para eventuales casos de aspiración, lo que podría ayudar a reducir el miedo de los progenitores a alimentar a sus hijas por la vía oral.

La doctora también analizó las anomalías de crecimiento en el SR, relacionadas en parte con la mala nutrición. La ingesta alimentaria es aproximadamente un 30% menor en personas con SR en comparación con individuos sin la condición. Por tanto, recomendó evaluar el estado nutricional usando el índice de masa corporal (IMC) y sugirió métodos de alimentación alternativos si el IMC cae por debajo del percentil 5.

En cuanto a los problemas de la motilidad gastrointestinal, habló de tratamientos que pueden incluir modificaciones en la dieta, medicamentos y, en algunos casos, cirugía. También mencionó la colocación de una gastrostomía, suplementos de calcio y vitamina D, y el uso de alimentos licuados o fórmulas comerciales para complementar la ingesta energética y nutricional.

Finalmente, abordó el estreñimiento, destacando que los cambios en la dieta suelen no ser suficientes. Recomendó el uso de ablandadores, empujadores y extractores de heces, y advirtió sobre los productos herbales con regaliz debido a posibles complicaciones cardíacas.

Ideas principales

- Las alteraciones en el crecimiento son comunes en SR debido a la nutrición deficiente; se recomienda una dieta equilibrada, aunque no hay una dieta específica para la condición.
- Los problemas de la motilidad gastrointestinal afecta al 92% de las personas con SR, con tratamientos que incluyen cambios dietéticos, medicamentos y, en algunos casos, cirugía.

Treatment

- No signature RTT diet; choose well-balanced diet
- Dietary energy needs ~110% x RMR for age

Age (y)	RMR (kcal/d)
3-8	1000
9-13	1150
14-30	1300

- Blenderized foods or commercial formulas supplement dietary energy and nutrient needs
- Resource for homemade blenderized foods: <https://www.compleat.com/blend-from-scratch>
- Gastrostomy placement if BMI declines <5th %ile ≥ 6 mo, chew/swallow dysfunction (aspiration), parent request for feeding refusal

(Muller KJ, JPDN, 2009)

Treatment

- Low bone mass common in RTT, present at early age
- Dietary calcium and vitamin D important for bone mineral accretion
- Milk fortified with vitamin D good food source
- Calcium, vitamin D from diet or supplements should meet Dietary Reference Intakes for age

Age (y)	Calcium (mg/d)	Milk (c)	Vitamin D (IU/d)
1-3	700	2	600
4-8	1000	3	600
9-18	1300	4	600
18-30	1000	3	600

Salud bucal en el síndrome de Rett: Factores de riesgo, cuidado y tratamiento bucal

Yvonne Lai (Australia)

Dra. Yvonne Lai abordó la importancia de la salud e higiene bucal en el SR, enfatizando que la salud oral es fundamental debido a las numerosas especies bacterianas en la boca, algunas de las cuales pueden provocar enfermedades orales y sistémicas, y pueden contribuir a enfermedades crónicas.

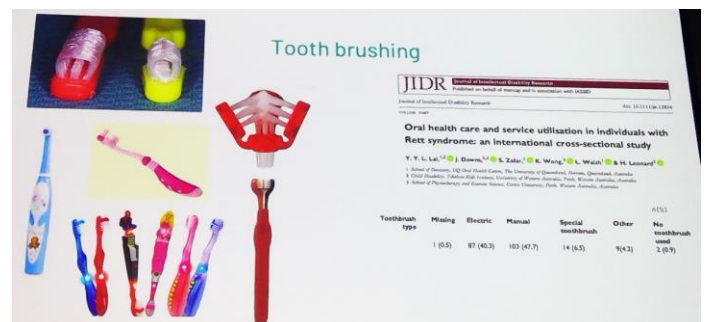
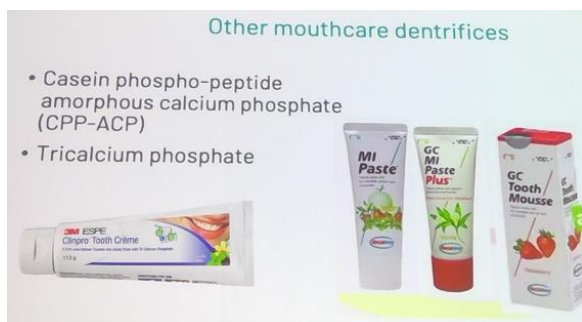
Lai explicó aspectos básicos del desarrollo dental y la anatomía de un diente, comparándolo con un huevo: la corona es como la cáscara (esmalte), la clara (dentina) y la yema (pulpa), mientras que la raíz sería la base del diente. Reconociendo las dificultades de mantener la higiene bucal, sugirió diversas técnicas de cepillado y opciones de pasta de dientes para facilitar este cuidado, especialmente en niñas con SR.

Asimismo, Lai advirtió sobre las consecuencias de no cepillarse, como las caries y la enfermedad de las encías, así como destacó la importancia de leer etiquetas de alimentos, ya que algunos productos sin azúcar añadido pueden aún contener azúcar. Presentó un estudio clínico con 39 personas con SR y sus hermanos en Australia, mostrando que las personas con SR tenían un índice de sangrado gingival mayor que sus hermanos.

Además, discutió otros problemas de salud oral en el SR, como la salivación excesiva, el desgaste dental no fisiológico o el reflujo entre otros. También mencionó el tratamiento dental bajo anestesia general, explicando qué podría ser necesario en los casos donde la colaboración con el paciente sea inviable.

Ideas principales

- La salud oral deficiente puede llevar a enfermedades crónicas; es importante cepillar los dientes regularmente, incluso si es difícil, utilizando técnicas y productos adaptados a las necesidades individuales.
- Problemas dentales como caries y enfermedad de las encías son frecuentes en el SR, por lo que es importante implementar medidas preventivas, como revisiones dentales regulares y una buena higiene bucal.
- Algunos casos pueden requerir tratamiento dental bajo anestesia general según la gravedad del problema dental y la condición médica del individuo.



Tendencias de la pubertad en América del Norte y estrategias de manejo menstrual para mujeres con síndrome de Rett

Jane Lane (Estados Unidos)

Jane Lane, enfermera de la Universidad de Alabama en Birmingham, presentó sobre la pubertad en mujeres con síndrome de Rett, enfocándose en el inicio de la menstruación y las opciones para la supresión menstrual. Compartió datos del Estudio de Historia Natural, el cual mostró que, aunque las niñas con SR desarrollan características sexuales secundarias antes que sus pares, la menarquia ocurre aproximadamente a la misma edad.

Lane abordó la ansiedad que las familias suelen sentir durante esta etapa. Asimismo, explicó que en medicina se utilizan las etapas de Tanner para definir el desarrollo sexual y predecir la menarquia, la cual es influenciada por factores raciales, nutricionales y genéticos.

Luego, discutió la opción de supresión menstrual, subrayando que es una decisión familiar. Las razones para considerar esta supresión incluyen comodidad, manejo de convulsiones, higiene, seguridad y conveniencia. Lane habló sobre intervenciones hormonales para la supresión menstrual, incluyendo anticonceptivos orales, opciones solo con progestina, DIU con hormonas o implantes, cada uno con pros y contras según las necesidades individuales.

Lane también explicó la relación entre hormonas, convulsiones y medicamentos antiepilépticos. Las hormonas sexuales afectan las células cerebrales, siendo el estrógeno neuro excitante y la progesterona neuro inhibitoria. Las convulsiones asociadas a cambios hormonales se conocen como epilepsia catamenial. Además, los anticonceptivos orales pueden alterar los niveles de medicamentos antiepilépticos, y viceversa.

Ideas principales

- La pubertad en niñas con SR ocurre en una línea de tiempo similar a la de sus pares, aunque las características sexuales secundarias pueden desarrollarse antes.
- La supresión menstrual es una opción que las familias pueden considerar por razones como comodidad, manejo de convulsiones, higiene y conveniencia, con múltiples intervenciones hormonales disponibles.
- Existe una relación compleja entre hormonas, convulsiones y medicamentos antiepilépticos, dado que algunos anticonceptivos pueden reducir los niveles de ciertos medicamentos, afectando el control de convulsiones.
- Es esencial que las familias dialoguen abiertamente con los profesionales de salud para entender las mejores opciones para sus hijas durante la pubertad y reducir así las preocupaciones sobre el SR y esta etapa.

Seizure and Hormonal Relationships

- Sex hormones' influence on brain cells
 - *Estrogen* – excitatory effect
 - *Progesterone* – inhibitory effect
- Seizures associated with ovulation or menstruation are called *catamenial epilepsy* and are caused by hormone fluctuations.

Interactions

oral contraceptives (OC) on antiepileptic drugs (AED)

- OC decrease levels of Lamictal™/lamotrigine
 - May result in increased seizures
 - Higher doses of lamotrigine may be required
 - May experience large fluctuations of lamotrigine between OC active/placebo phase
- OC increase levels of Dilantin™/phenytoin
 - Toxicity
 - Drug levels after estrogen therapy begun
- OC have no effect on Depakote™/valproate and on Tegretol™/carbamazepine

Transición de la atención pediátrica a la atención para adultos, problemas médicos en el síndrome de Rett y trastornos relacionados en adultos

Aglaia Vignoli (Italia)

La ponente, profesora asociada de Neurología Infantil y Psiquiatría en la Universidad de Milán y jefa de la Unidad de Neurología y Psiquiatría Infantil, abordó la transición de cuidados para pacientes con SR de la niñez a la adultez, destacando la importancia de un proceso de transición planificado que atienda las necesidades médicas, psicosociales y educativas o laborales de estos pacientes.

La profesora compartió su experiencia en el Hospital Universitario San Paolo de Milán, donde desde 2006 han desarrollado una clínica multidisciplinar de SR. En 2021, evaluaron las condiciones clínicas de 50 pacientes adultas con SR clásico, basándose en observaciones directas en lugar de cuestionarios para padres, considerando varias manifestaciones clínicas y comparándolas con la literatura existente.

Vignoli indicó que los problemas médicos principales para adultos Rett incluyen epilepsia resistente a los medicamentos, problemas de sueño, dificultades gastrointestinales, escoliosis, osteopenia severa con fracturas y trastornos del movimiento. La ponente sugiere un plan de seguimiento que se enfoque en problemas neurológicos (convulsiones, trastornos del movimiento, problemas de sueño), evaluación gastrointestinal y nutricional, y salud ósea. También subraya la importancia de la calidad de vida de los adultos con SR, la cual suele estar relacionada con su bienestar general y capacidad de interactuar con familiares y amigos.

Concluyó enfatizando la necesidad de más investigaciones sobre adultos con SR, especialmente en el contexto de tratamientos novedosos que podrían alterar la historia natural de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Ideas principales

- La transición a una atención orientada a adultos en SR es fundamental y debe cubrir necesidades médicas y sociales de forma planificada.
- Es esencial el seguimiento médico para problemas neurológicos, nutricionales y de salud ósea, con énfasis en el bienestar y la actividad física.
- La calidad de vida de adultos con SR depende del apoyo social, la movilidad y la interacción familiar.



La utilidad de realizar actividades de la mejor manera

Åsa-Sara Sernheim (Suecia)

La ponente, una terapeuta ocupacional del Centro Nacional Sueco para el Síndrome de Rett y trastornos relacionados, habló sobre la importancia de la terapia ocupacional y su investigación sobre las actividades que las personas con SR disfrutan o rechazan. Este centro busca ofrecer el mejor entorno para la salud y el desarrollo de personas afectadas, independientemente de su ubicación.

La investigación de Sernheim se centró en las actividades que las niñas y mujeres con SR disfrutan o rechazan, basándose en datos de padres y cuidadores. Los resultados mostraron que les gusta el movimiento, recibir estímulos y el contacto, aunque sus preferencias varían según la experiencia personal. En cambio, mostraron aversión a actividades de cuidado cotidiano, como el cuidado del cabello, la higiene dental, el uso del baño y vestirse. La ponente subrayó la importancia de adaptar estas actividades para hacerlas más agradables o darles más control a ellas mismas.

La ponente destacó también la influencia de padres y cuidadores en la selección de actividades, ya que suelen tomar más decisiones al respecto que las propias personas con SR. Otro hallazgo del estudio mostró que, en comparación con mujeres y niñas de la misma edad, el tiempo que las personas con SR dedican a actividades recreativas es limitado debido al tiempo invertido en el sueño y las rutinas diarias. Por tanto, subrayó la importancia de reservar tiempo para actividades agradables que mejoren la calidad de vida de estas personas.

Además, presentó el concepto de “dominios de bienestar” (competencia, autonomía, satisfacción y placer, identidad y pertenencia) como una perspectiva para evaluar las actividades de una persona. Animó a los oyentes a reflexionar y a desarrollar ideas para apoyar a las personas con SR, destacando la relevancia de la comunicación y la participación.

Ideas principales

- Las personas con síndrome de Rett suelen disfrutar de actividades con movimiento, estímulos y contacto; estas preferencias pueden guiar la planificación de actividades en el hogar, la escuela y el tiempo libre.
- Actividades cotidianas como el cuidado del cabello, la higiene dental y vestirse suelen ser rechazadas; es importante adaptarlas para hacerlas más agradables o darles más control sobre ellas.
- El tiempo para actividades placenteras suele ser limitado en comparación con sus pares, afectando su bienestar y calidad de vida.
- Los “dominios de bienestar” (competencia, autonomía, satisfacción, identidad y pertenencia) pueden servir para evaluar y ajustar las actividades y promoviendo la participación.

Study I and study II

Sernheim, Å-S. (2018). Time for activities for girls and women with Rett syndrome. Licentiate dissertation. Linköping. doi.org/10.3384/lic.diva-149823

Sernheim, Å-S. (2018) Occupational therapy for hands: facilitating adults' daily living activities. Rett Resource – Rett Syndrome Europe.

Sernheim, Å-S. (2021). Significance of Doing: Activities and Rett syndrome. I Stasolla, F. (Ed). Rett Syndrome (RTT): From Diagnosis to Treatment (41-53). Nova Science Publishers

Comunicación, conexión y comunidad

Elizabeth Lea (Australia)

Elizabeth Lea, patóloga del habla, abordó la importancia de la comunicación, la conexión y la comunidad (las tres "C") para personas con síndrome de Rett. Destacó que la comunicación es una vía hacia la conexión y la comprensión, y que formar parte de una comunidad crea una red de personas solidarias. Para fomentar la comunicación Lea utiliza herramientas como los libros de PODD y dispositivos de seguimiento ocular.

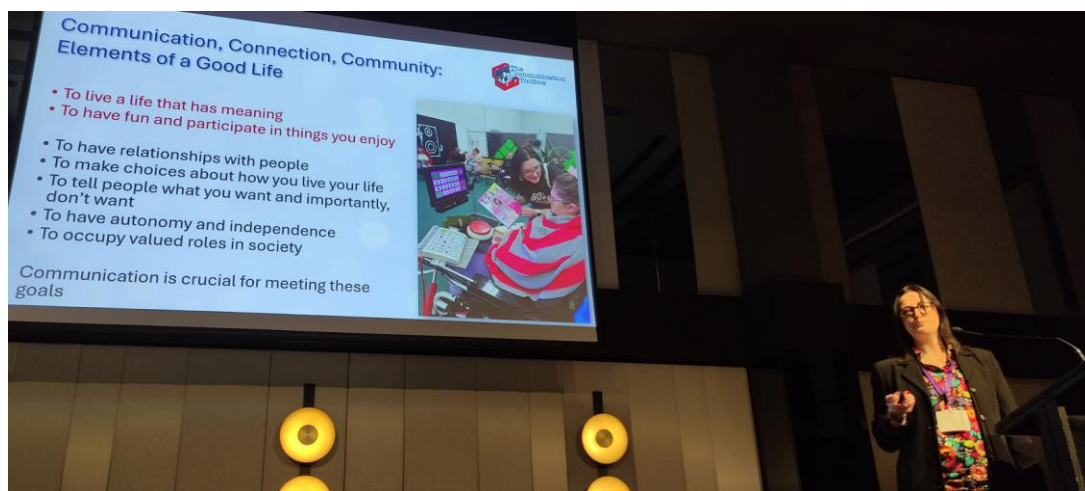
La ponente subrayó la necesidad de ofrecer situaciones atractivas para que las personas con SR perseveren en el uso de Comunicación Aumentativa y Alternativa (CAA), ya que puede ser agotadora. Asimismo, resaltó el valor de experiencias de comunicación que generen conexiones y fomenten el sentido de comunidad.

La ponente compartió historias de personas con SR, enfatizando la importancia de tener relaciones significativas, tomar decisiones, y la autonomía personal para decidir aspectos de su vida diaria, ya que, según la investigación, tener un rol activo mejora la calidad de vida. Los padres o cuidadores deberían apoyar a las personas con SR para mejorar sus habilidades comunicativas, permitiéndoles decidir qué, cuándo, cómo y con quién comunicar. Mencionó la "Carta de Derechos de la Comunicación", que establece el derecho de todas las personas a expresar sus emociones y necesidades.

Asimismo, Lea explicó que, al mejorar su comunicación, las personas con SR pueden establecer vínculos más profundos y pertenecer a una comunidad. La ponente compartió ejemplos de cómo ha apoyado a individuos a comunicarse en entornos sociales, como por ejemplo una discoteca. También resaltó la importancia de contar con dispositivos de seguimiento ocular, libros de comunicación de baja tecnología, sistemas de montaje, transporte y financiamiento para terapias y apoyo.

Ideas principales

- Comunicación, conexión y comunidad son esenciales para personas con síndrome de Rett; herramientas como los libros PODD y dispositivos de seguimiento ocular pueden facilitar estos aspectos.
- La CAA puede ser agotadora, pero actividades atractivas y conexiones significativas pueden motivar su uso continuo.
- Al mejorar su comunicación, las personas con SR obtienen mayor control sobre su entorno y pueden expresar sus necesidades, lo cual fomenta vínculos y pertenencia comunitaria.



The Importance of Being a Part of a Community



“Being part of a community can have a positive effect on mental health and emotional wellbeing. Community involvement provides a sense of belonging and social connectedness. It can also offer extra meaning and purpose to everyday life.”

“Communities can exist or be created from a shared location, hobbies, lived experiences and backgrounds, or a common cause. For many people, communicating with others...can help them to have a healthier mindset, improved self-worth, and greater enjoyment of life.”

Communicating to Create



Planning Communication Intervention to Improve Connections



- Ask the person what they would like to do!
- Gather information from the people that know the individual best
- Observe how the individual responds to different people, activities and experiences
- Add words to the person's AAC systems to communicate about new interests
- Provide opportunities for the person to learn to use their AAC for specific purposes



Rehabilitación motora asistida por tecnología para personas con síndrome de Rett (TeMoRett)

Paul Chojecki (Alemania)

El proyecto TeMoRett aborda movimientos de las manos en personas con síndrome de Rett, limitación que afecta su capacidad para realizar actividades diarias y reduce su participación social. El ponente, Paul Chojecki, presentó su investigación que desarrolla una terapia asistida por la tecnología para mejorar las habilidades motoras de las manos. Esta terapia utiliza ejercicios interactivos para fomentar movimientos intencionados y disminuir comportamientos repetitivos como el "lavado de manos". El sistema, compuesto de tecnología accesible, emplea un proyector para visualizar el contenido interactivo, detecta con una cámara los movimientos intencionales y refuerza comportamientos positivos con recompensas audiovisuales.

El ponente explicó que el proyecto se basa en estudios previos que demostraron la eficacia de los juegos en el entrenamiento motriz de personas con SR. TeMoRett avanza estos métodos al ofrecer ejercicios personalizados, adaptables y usables en casa, con una función de tele rehabilitación para apoyo remoto.



En la fase inicial del proyecto, se realizó un análisis de requisitos con 63 participantes y expertos, y se desarrolló un primer prototipo que emplea realidad aumentada y dispositivos tecnológicos básicos para mejorar las habilidades motoras.

El proyecto, financiado por el Ministerio de Educación e Investigación de Alemania, está reclutando pacientes para un periodo de entrenamiento en casa de seis meses. La información y resultados estarán disponibles en el sitio web del proyecto.

Ideas principales

- TeMoRett desarrolla una terapia asistida por computadora para mejorar las habilidades motoras de personas con SR mediante juegos y ejercicios interactivos, para recompensar movimientos intencionados y facilitar ejercicios iniciales, como separación de manos y alcance de objetos reales o virtuales.
- El sistema usa tecnología de bajo costo, para ser accesible desde casa y con apoyo remoto de expertos.
- El objetivo final de TeMoRett es mejorar la participación social de personas con SR al desarrollar sus habilidades motoras voluntarias.

Keep in touch with us



TeMoRett

project website

www.temorett.de/en

Mailing list



© Fraunhofer IPA / 2024-2025
Chojecki
Fraunhofer IPA

Miedo al movimiento en el síndrome de Rett: orígenes, evaluación y tratamiento

Meir Lotan (Israel)



El ponente, un experto del Centro Nacional para la Evaluación, Valoración y Supervisión de Personas con SR, abordó el "miedo al movimiento" (FOM, por sus siglas en inglés) que se observa a menudo en personas con SR. El ponente atribuyó el término "miedo al movimiento" a Jane Myers, una terapeuta de EE. UU., quien lo definió como la incapacidad de reaccionar adecuadamente contra la gravedad debido a la incapacidad del sistema nervioso central para integrar la información sensorial de los sistemas vestibular y límbico.

Sin embargo, Lotan cuestionó la creencia común de que el FOM en SR se debe al sistema sensorial vestibular, sugiriendo en su lugar que está asociado con el sistema propioceptivo, que depende de mensajes provenientes de nuestras articulaciones y músculos. Para apoyar esta teoría, el ponente hizo referencia a un experimento que utilizó un simulador y una cámara de video para registrar las reacciones de niñas con SR a ciertos estímulos físicos. Los resultados sugirieron que el FOM se origina en una mala interpretación de los mensajes del sistema propioceptivo, lo que conduce a la evitación del movimiento, disminución de la movilidad, debilidad muscular, dolor, reducción de la condición física y discapacidades secundarias debido al deterioro de la salud.

El ponente enfatizó la importancia de aliviar el FOM en pacientes con SR, sugiriendo que los cuidadores conviertan el movimiento en una experiencia alegre. Por tanto, recomendó elogiar a la niña por moverse de forma independiente, bailar con ella y hacer otras actividades que le resulten divertidas, incrementando gradualmente la intensidad del movimiento. Lotan compartió el caso de una niña con FOM severo que, después de un programa de intervención de tres meses que incluyó juego, baile y refuerzos positivos por estar activa, logró caminar 25 pasos de forma independiente. Seis meses después, la niña caminaba y lo disfrutaba, lo que demuestra una mejora significativa en su calidad de vida.

En conclusión, el ponente subrayó que la dificultad para interpretar las señales corporales en SR lleva al FOM, lo que puede causar discapacidades importantes. Sin embargo, este miedo al movimiento puede reducirse al mejorar las experiencias de movimiento.

Clinical suggestions to enhance motricity in Rett syndrome with FOM

- ❖ *Do what is best for her not what is comfortable*
- ❖ *Get used to movement*
- *Make a lot of extremities movements,*
- *Use all situations to interduce movement (Bath, diaper change)*
- ❖ *Make movement a joyful experience I do with love*

Ideas principales

- El miedo al movimiento en el síndrome de Rett puede reducir la movilidad y calidad de vida debido a problemas en la percepción propioceptiva.
- Este miedo puede provocar consecuencias graves como atrofia muscular y discapacidades secundarias si no se trata.
- Hacer que el movimiento sea una experiencia positiva puede ayudar a superar el miedo de movimiento en personas con SR.
- Las intervenciones personalizadas pueden lograr avances significativos en movilidad.

Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante dispositivos portátiles y sus implicaciones en el síndrome de Rett

Paramala Santosh (Reino Unido)

El Profesor Paramala Santosh abordó el uso de dispositivos portátiles (*wearables*) e inteligencia artificial (IA) para la gestión del SR, subrayando la importancia de una correcta interpretación de los datos, y advirtiendo sobre posibles errores que podrían tener consecuencias perjudiciales, especialmente en la detección y manejo de artefactos.

Santosh explicó cómo la tecnología portátil se utiliza para recopilar datos biométricos de las pacientes antes, durante y después de sus visitas clínicas. Estos datos, junto con un diario de síntomas, se analizan mediante IA para predecir posibles problemas.

El profesor destacó la necesidad de un seguimiento longitudinal preciso, compartiendo un caso en el que un dispositivo ayudó a identificar un problema físico que causaba malestar en una paciente. También habló sobre el desarrollo de normas específicas para SR en cuanto a la variabilidad de la frecuencia cardíaca, lo que permite una evaluación de riesgo más precisa para estas pacientes.

Santosh presentó hallazgos que muestran diferencias en la frecuencia cardíaca entre distintos grupos de edad y entre el día y la noche. Mencionó que los datos obtenidos por los dispositivos portátiles también pueden diferenciar con precisión a niñas pequeñas con autismo de aquellas con SR y problemas de comunicación social.

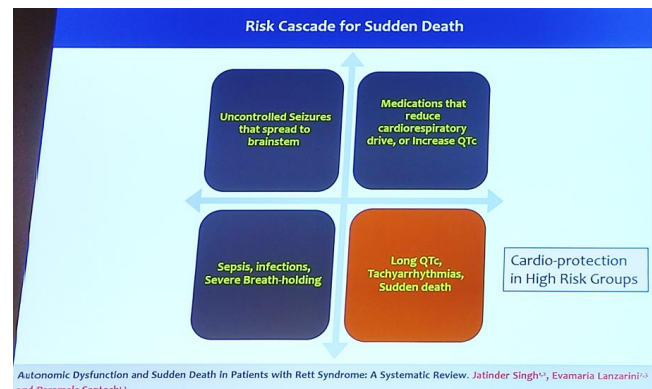
Concluyó abordando el uso de algoritmos de IA para identificar pacientes de alto riesgo y el potencial de medicamentos de rescate específicos. Reiteró la importancia de un análisis de datos adecuado en el manejo del SR y la necesidad de conciencia y tratamiento adecuado para el QT prolongado.

Ideas principales

- El uso de dispositivos portátiles es una herramienta valiosa para gestionar el SR, siempre y cuando se interpreten correctamente los datos clínicos en tiempo real.
- IA y aprendizaje automático permiten predecir riesgos en el SR, revelando patrones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y otros datos biométricos.
- Seguimiento y tratamiento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el QT prolongado en RS es crucial para reducir el riesgo de muerte súbita.

Principles of using Wearables

- Use wearables only if you can interpret the data appropriately.
- Especially, artifact detection and its management.
- If the sensors are chest based, in Rett syndrome, the impact of scoliosis and sensor positioning is important.
- If it is worn on the wrist or ankle, interpretation and norms of data collected is different.
- One needs to understand the impact of the sensor position, and the impact of age and Rett symptoms on it.
- Can be used for longitudinal monitoring.



Vigilancia y cuidado de la cadera en el síndrome de Rett

Jenny Downs (Australia)

Jenny Downs, del Kids Research Institute de Australia, realizó un estudio sobre el impacto de las dificultades de movimiento en el desarrollo de la cadera en el contexto del SR. El objetivo del estudio fue investigar el seguimiento clínico de las caderas, revisar la literatura existente sobre la cadera en SR y extraer lecciones de la literatura sobre parálisis cerebral para mejorar el cuidado de las caderas en SR. La investigación incluyó una revisión completa de la literatura sobre el desarrollo de la cadera y su seguimiento tanto en SR como en parálisis cerebral.

El estudio encontró que las radiografías de cadera se utilizan comúnmente para identificar displasia, subluxación y dislocación de cadera. En casos de parálisis cerebral, el seguimiento de la cadera incluye exámenes clínicos y radiográficos regulares, junto con intervenciones físicas y quirúrgicas a tiempo. Estrategias físicas, como estiramientos, posicionamiento y actividad física, ayudan a mantener la movilidad y colocación adecuada de la cadera. El estudio también reveló una prevalencia del 38-48% de subluxación de cadera en dos muestras clínicas de SR.

Ideas principales

- Las dificultades de movimiento y aprendizaje motor en niños con SR pueden afectar negativamente el desarrollo de sus caderas.
- La vigilancia regular de la cadera, con exámenes clínicos y radiografías, es crucial para identificar problemas como la displasia y subluxación y mantener la movilidad de la cadera mediante estiramientos y actividad física.
- Existe una alta prevalencia de subluxación de cadera en SR, entre un 38-48%, lo que indica la necesidad de más investigación y de pautas claras para el manejo de la salud de la cadera en este grupo.

Síndrome de Rett: Curvatura de la columna y problemas óseos

Marielle van den Berg (Países Bajos)

La ponente en su presentación abordó la escoliosis en personas con SR. Explicó que la escoliosis, una deformidad tridimensional de la columna, es frecuente en este síndrome y afecta la movilidad, comunicación, alimentación y salud pulmonar. Destacó la importancia de la intervención temprana para reducir su progresión, incluyendo actividades que fomenten la capacidad de caminar, ejercicios de fortalecimiento del torso, y el uso de corsés y ortesis.

Siendo, además de una cirujana ortopédica, una madre de persona con SR, resaltó la complejidad de decidir sobre una cirugía para la escoliosis, tomando en cuenta la condición de salud general, riesgos quirúrgicos, frecuencia de complicaciones y rehabilitación postoperatoria. La ponente explicó que la cirugía busca mejorar funciones como mantenerse sentado y puede mejorar algunas condiciones respiratorias y sanguíneas. Asimismo, subrayó la necesidad de un seguimiento constante y planificación del mejor tratamiento posible.

Marielle van den Berg expuso su investigación sobre escoliosis y células óseas en SR, señalando que la curva espinal en SR implica una rotación que puede causar dolor y complicaciones como úlceras por presión, así como problemas respiratorios. Resaltó la importancia de la actividad física, mencionando que caminar de forma independiente protege contra una escoliosis grave. También abordó factores de riesgo para la salud ósea deficiente en SR, como la falta de movilidad, insuficiencia de calcio y vitamina D, así como el uso de algunos medicamentos.

Ideas principales

- La escoliosis es común en SR y afecta significativamente la calidad de vida. Promover la movilidad, el fortalecimiento del torso y el uso de corsés puede ayudar a controlarla desde una edad temprana.
- La cirugía de escoliosis puede mejorar la movilidad y la postura, pero debe considerarse tras evaluar el estado de salud general y los riesgos, involucrando al paciente y su familia en la toma de decisiones.
- La salud ósea en SR es un aspecto clave, con factores como la baja movilidad, la insuficiencia de calcio y vitamina D. Se recomienda evaluar la salud ósea tempranamente, especialmente si se considera una cirugía, y fomentar actividades con peso para fortalecer los huesos.

Perspectivas de padres y fisioterapeutas sobre la fisioterapia en el Síndrome de Rett

Hanneke Borst (Países Bajos)

La presentación de Hanneke Borst, investigadora de doctorado en el Centro de Expertos en Rett, abordó los aspectos clave de la fisioterapia en el SR, los facilitadores y obstáculos para la terapia, y las perspectivas de padres, fisioterapeutas y cuidadores. Los principales objetivos de la fisioterapia en SR son el entrenamiento de habilidades motoras gruesas, el manejo de problemas musculoesqueléticos como la escoliosis y la creación de un entorno terapéutico que promueva la independencia, calidad de vida y participación social.

La investigación, realizada en los Países Bajos, incluyó encuestas a cuidadores y entrevistas con padres, pero no abarcó la perspectiva directa de los afectados, una carencia que Borst señaló para futuras investigaciones. La ponente destacó la importancia del trabajo en habilidades motoras gruesas y el manejo de la escoliosis, así como de habilidades motoras finas y estereotipias de las manos. Mencionó también otros problemas comunes en SR, como convulsiones, problemas respiratorios, de sueño y alimentación.

La creación de un ambiente terapéutico y la colaboración entre padres y fisioterapeutas fue resaltada como esencial. Borst habló de la importancia de la honestidad, proactividad, flexibilidad y comunicación constante entre los profesionales de salud, además de enfatizar el enfoque multidisciplinario y la colaboración con padres.

Los obstáculos para la fisioterapia incluyen las variaciones entre individuos, la complejidad del SR y la subestimación de las capacidades cognitivas. También señaló factores personales, como la disposición del paciente para la terapia y el equilibrio entre los objetivos y la energía del individuo, además de posibles temores hacia la terapia física.

Al finalizar, Borst subrayó la importancia de enfocarse en temas funcionales, crear un ambiente terapéutico, invertir en relaciones con los padres, y diseñar una terapia individualizada. Animó a los padres a informar a los terapeutas sobre las preferencias de sus hijos, abogar por ellos y mantener una comunicación constante. La creación de un entorno terapéutico en conjunto con padres y terapeutas es fundamental para el crecimiento y desarrollo de personas con SR.

Ideas principales

- La fisioterapia en el SR es fundamental para entrenar habilidades motoras gruesas, manejar problemas musculoesqueléticos como la escoliosis y crear un entorno terapéutico, con el objetivo de mejorar la independencia, calidad de vida y participación social del paciente.
- Padres y fisioterapeutas son facilitadores clave en la terapia, y se les anima a ser proactivos, flexibles y a mantener una comunicación continua con los profesionales de la salud. Los padres juegan un papel crucial al informar sobre las preferencias de sus hijos y abogar por ellos.
- A pesar de sus beneficios, la fisioterapia enfrenta obstáculos como las diferencias individuales y la complejidad del SR. Un enfoque multidisciplinario y una estrecha colaboración con los padres pueden ayudar a superar estos desafíos y lograr mejores resultados para el individuo con SR.

El mundo de la música en el síndrome de Rett: una perspectiva retrospectiva

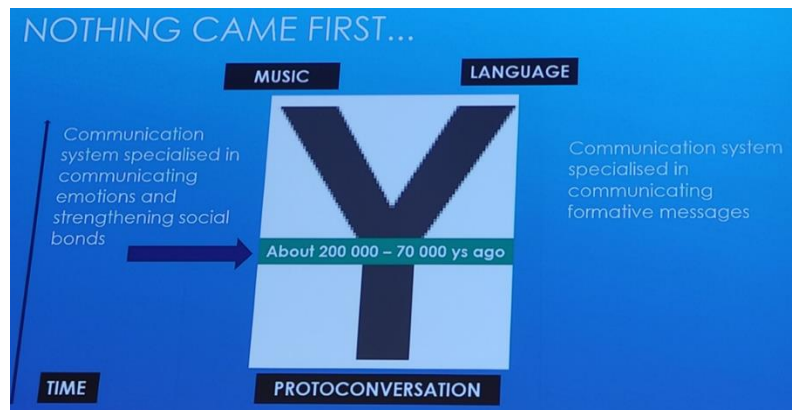
Märith Bergström-Isacsson (Suecia)

La terapeuta musical Märith Bergström-Isacsson compartió la importancia de la música para personas con síndrome de Rett. Con 22 años de experiencia en el Centro Nacional Sueco para el SR, relató sus experiencias con pacientes, subrayando que, aunque compartan diagnóstico, cada persona con Rett es única.

Bergström-Isacsson ilustró cómo cada individuo se conecta con la música de forma particular. Por ejemplo, una niña utilizó la música para calmar su ansiedad, mientras que una adolescente mostró una preferencia clara por una canción específica, reflejando una madurez musical y estabilidad cognitiva. Además, compartió ejemplos de sus sesiones clínicas de música, destacando cómo la música puede ser una herramienta poderosa para la comunicación y la conexión. Sin embargo, también señaló que no se trata solo de encontrar la canción adecuada, sino también de comprender cómo las diferentes piezas musicales afectan a las personas.

Asimismo, habló sobre los desafíos de interpretar las expresiones faciales y los efectos de la música en las personas con SR y compartió ejemplos de cómo la música podría calmar a los pacientes agitados, estabilizar los signos vitales y reducir la actividad epiléptica. Sin embargo, también señaló que la música podría causar estrés en algunos casos.

Asimismo, explicó que la música ayuda a procesar emociones y recuerdos complejos, y que tanto las experiencias positivas como las negativas pueden ser activadas por la música. Destacó los desafíos que enfrentan las personas con SR, como el desbalance entre los sistemas de "aceleración" y "freno" y los efectos de cambios en la estructura musical.



Compartió el ejemplo de una paciente de cuatro años que se alteró cuando se produjo un cambio en la estructura musical de una canción e hizo hincapié en la importancia de estar atento a los detalles de la música, así como a los comportamientos y las emociones de las niñas.

La ponente concluyó reiterando la importancia de la música como modo de expresión principal para las personas con SR. Hizo referencia al Dr. Andreas Rett, quien destacó la importancia de la música para las personas afectadas ya en 1966, y señaló que esta idea se ha vuelto cada vez más clara con el tiempo, respaldada por su experiencia, trabajo clínico e investigación. Asimismo, hizo hincapié en que, para muchas personas con síndrome de Rett, la música es fundamental y es una forma de vivir y sobrevivir.

Ideas principales

- La música es crucial para personas con SR, actuando como medio de expresión y motivación. Sin embargo, las preferencias y reacciones varían ampliamente.
- Observar las respuestas a la música ayuda a comprender sus estados emocionales y cognitivos, aunque las reacciones no siempre son fáciles de interpretar.
- La música también influye en funciones fisiológicas, como la presión arterial y respiración, por lo que es importante monitorear estos aspectos en terapia.

Desarrollo clínico de trofinetida en el síndrome de Rett

Jeff Neul (Estados Unidos)

Dr. Jeff Neul habló sobre el desarrollo de trofinetida (Daybue), el primer medicamento aprobado para el SR. La investigación comenzó en 2009, cuando científicos probaron un pequeño péptido derivado del factor de crecimiento similar a la insulina-1 en ratones con SR. Este tratamiento mostró mejoras en su esperanza de vida, respiración y movimientos.

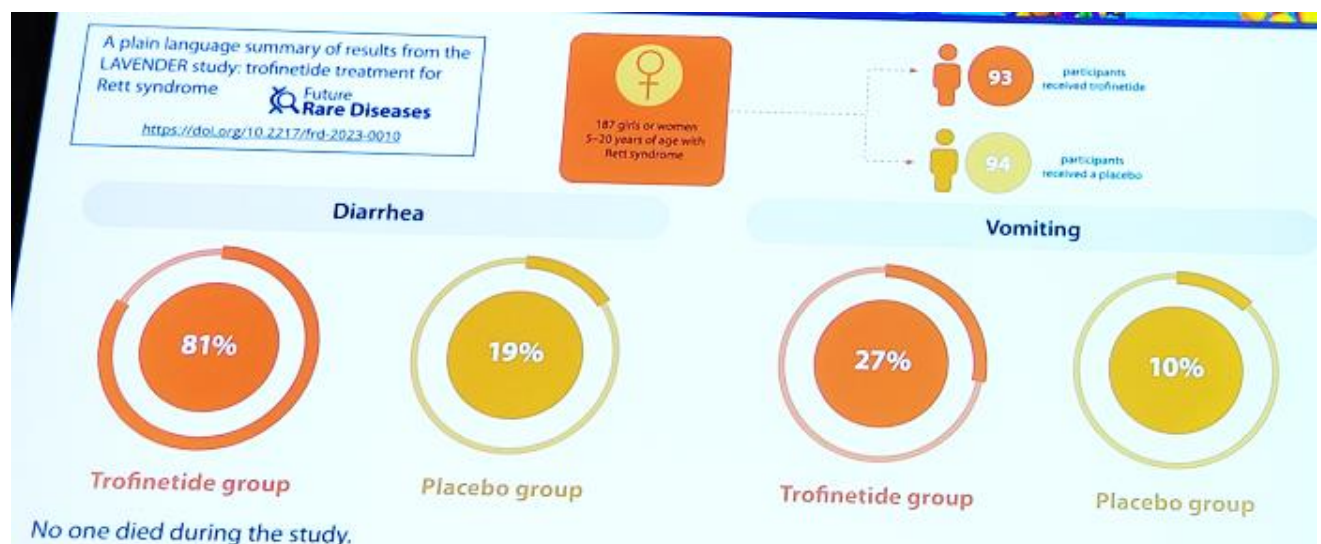
El primer ensayo en personas comenzó en 2012, en adultos de 16 a 45 años con SR, mostrando ciertos beneficios, pero también efectos secundarios como diarrea y vómitos. En 2015, la segunda fase del ensayo incluyó a niños de 5 a 15 años. Aquí, la eficacia fue mejor con dosis altas, aunque los efectos secundarios, como la diarrea y el vómito, aumentaron.

La tercera fase del ensayo, llamada Lavender, fue un estudio amplio con 187 niñas y mujeres de 5 a 20 años. Este mostró efectos positivos de trofinetida en el comportamiento y en la evaluación clínica global, aunque la diarrea y el vómito fueron efectos secundarios frecuentes. Después de Lavender, se realizó una extensión abierta llamada Lilac, que duró 40 semanas. Todos los participantes recibieron trofinetida y los resultados mostraron mejoras continuas a lo largo del tiempo.

Finalmente, trofinetida fue aprobada en EE. UU. en 2023 para tratar SR y el Dr. Neul aconsejó a las familias y médicos que consulten guías que han sido elaboradas para manejar la diarrea y el vómito asociados a trofinetida.

Ideas principales

- Daybue es un medicamento que ha demostrado ser eficaz en la mejora de algunos síntomas del SR, y fue aprobado en EE. UU. en 2023 después de varios estudios que mostraron mejoras en aspectos como la respiración y los movimientos.
- Aunque Daybue es beneficioso, algunos efectos secundarios comunes incluyen diarrea y vómitos, que variaron entre los estudios, con hasta un 81% de casos de diarrea y un 27% de vómitos en algunos ensayos.
- Se recomienda a las familias y médicos que revisen guías sobre cómo manejar estos efectos secundarios.



Ensayo clínico innovador con cannabis medicinal de espectro completo en el síndrome de Rett

Carolyn Ellaway (Australia)

Carolyn Ellaway, especialista en genética metabólica y experta en el síndrome de Rett, habló sobre los posibles beneficios del cannabis medicinal, específicamente de un producto de espectro completo llamado NTI164, en el tratamiento del SR. Explicó que, aunque el cannabis se ha usado con fines medicinales durante miles de años, existen pocos datos clínicos en poblaciones pediátricas con enfermedades bien definidas.

Ellaway detalló los efectos antiinflamatorios, ansiolíticos y analgésicos del canabidiol (CBD), un componente del cannabis, y su potencial efecto antiepiléptico, demostrado en modelos animales y en algunos ensayos clínicos limitados con SR. Explicó que, aunque se desconoce exactamente cómo el CBD reduce las convulsiones, se cree que podría actuar al unirse a receptores cannabinoides en el cerebro u otros receptores.

También habló sobre las estrictas regulaciones en Australia para el cultivo y fabricación del cannabis medicinal, y la necesidad de demostrar su seguridad y eficacia antes de recetarlos. Mencionó un estudio del Dr. Michael Fahey en el Hospital Infantil de Melbourne, donde NTI164 no provocó efectos adversos graves en un grupo de niños con autismo.

Ellaway presentó un estudio de fase 1-2 con 14 niñas con SR clásico, usando dosis crecientes de NTI164 durante cuatro semanas. El principal objetivo era evaluar la seguridad, y solo se registró un evento adverso grave relacionada con fiebre. Sin embargo, Ellaway señaló que no fue una reacción alérgica ni comprometió su respiración.

En cuanto a la eficacia, se observaron mejoras en las habilidades de comunicación, la alerta, el contacto visual y una reducción en la ansiedad, la apnea, el rechinar de dientes, la frecuencia de movimientos de manos estereotípicos y la hiperventilación. Subrayó que estos son hallazgos preliminares de un estudio pequeño, y que se necesita más investigación. Concluyó expresando su esperanza de realizar un estudio más grande el próximo año, extendiéndolo a otros centros en Australia e incluyendo pacientes adultos con SR.

Ideas principales

- El cannabis medicinal, específicamente el producto NTI164, está siendo probado para el SR. Los datos iniciales indican que tiene un buen perfil de seguridad y puede mejorar la comunicación, las interacciones sociales y reducir algunos síntomas problemáticos, aunque no es una cura para el SR.
- La investigación sobre el uso de cannabis medicinal en SR aún está en sus primeras fases y es limitada, pero experiencias compartidas por padres y cuidadores sugieren que puede ayudar a mejorar el estado de alerta y calidad de vida. Se planea un estudio más amplio en el futuro.



TSHA-102: Terapia génica en investigación para el síndrome de Rett

Suku Nagendran (Estados Unidos)

Taysha Gene Therapies está desarrollando una terapia génica en investigación llamada TSHA-102 para el síndrome de Rett. TSHA-102 es una terapia que se administra por vía intratecal utilizando un vector viral AAV9 para llevar una copia funcional del gen MeCP2 a las células del sistema nervioso central (SNC), abordando así la raíz genética de la enfermedad. Este tratamiento incorpora una tecnología innovadora (miRARE), que modula los niveles de MeCP2 en cada célula de forma individual, evitando el riesgo de sobreexpresión.

Actualmente, TSHA-102 se está evaluando la seguridad de la terapia en dos ensayos clínicos en fase 1/2. El ensayo REVEAL Fase 1/2 para adolescentes y adultos es un estudio abierto para analizar la seguridad, tolerabilidad y posibles beneficios de TSHA-102 en mujeres de 12 años en adelante con SR. Este ensayo se lleva a cabo en Canadá y Estados Unidos. También se está realizando el ensayo REVEAL Fase 1/2 Pediátrico para niñas de 5 a 8 años en EE. UU., Canadá y Reino Unido, y Taysha tiene planes de expandirlo a pacientes de 3 a 8 años en la fase de extensión de dosis.

El ponente, médico y genetista, destacó la importancia de garantizar que el producto sea seguro y eficaz. También señaló la complejidad del SR y las lecciones que el equipo ha aprendido en el campo de la terapia génica. Hasta la fecha, cuatro pacientes adultas y tres pacientes pediátricas han sido administradas con el fármaco, y la empresa espera que el programa avance a un ritmo regulatorio más rápido, aunque advierte que siempre pueden surgir desafíos a medida que avanza el estudio. Actualmente, no hay planes de expandir los ensayos a Australia; el enfoque está principalmente en EE. UU. y Reino Unido.

Ideas principales

- Taysha Gene Therapies desarrolla TSHA-102, una terapia génica para el SR que aborda su causa genética subyacente, actualmente en ensayos Fase 1/2 en Canadá, Estados Unidos y Reino Unido.
- Los ensayos buscan evaluar la seguridad y posibles beneficios de TSHA-102 en mujeres con SR: uno es para mayores de 12 años y el otro para niñas de 5 a 8 años, con planes de incluir a pacientes de 3 a 8 años.
- A pesar de los prometedores avances, TSHA-102 sigue siendo un tratamiento en investigación y no está aprobado.



The challenge of gene therapy for Rett syndrome

- In most people with Rett syndrome, there is a mutation in the *MECP2* gene that leads to a decrease in MeCP2 protein
- Gene therapy is designed to deliver a healthy copy of the *MECP2* gene to cells, so that MeCP2 protein can be made
- However, cells are highly sensitive to MeCP2 levels — a gene therapy must be able to control the amount made in each cell on a cell-by-cell basis

Taysha's investigational gene therapy for Rett syndrome (TSHA-102)

miniMECP2: Miniature, functional form of the *MECP2* gene

miRARE:* Regulates the production of MeCP2 protein

AAV9: Acts as a delivery vehicle

TSHA-102 is given as an injection directly into the cerebral spinal fluid (CSF) in the lower back via a lumbar puncture (“spinal tap”). CSF travels throughout the spinal cord and brain to reach the targeted cells.

REVEAL Phase 1/2 Studies: Progress in the United States, Canada and the United Kingdom

REVEAL

PHASE 1/2 ADOLESCENT & ADULT STUDY
RETT SYNDROME

- Females ages 12+*
- Early interim safety and efficacy data shared for **first two participants (low dose)**
 - Efficacy assessments designed to measure disease severity, motor function, communication, seizures and more
- Third and fourth participants recently dosed at high dose level**

REVEAL

PHASE 1/2 PEDIATRIC STUDY
RETT SYNDROME

- Females 5-8 years old*
- Early interim safety and efficacy data shared for **first two participants (low dose)**
 - Efficacy assessments designed to measure disease severity, motor function, communication, seizures and more
- Third participant recently dosed at high dose level**

It is important to note that we cannot make any conclusions on interim findings of a clinical trial until all enrolled subjects are dosed and evaluated for the duration of the study, and once all the data have been collected and analyzed. Making conclusions about interim data may not accurately predict the full risk/benefit profile of an investigational product.

Desarrollo de NGN-401, una terapia génica autorreguladora para el síndrome de Rett

Stuart Cobb (Reino Unido)

Stuart Cobb, asociado con Neurogene Inc., habló sobre el desarrollo de otra posible terapia génica para el síndrome de Rett. Cobb resaltó, que las terapias génicas tradicionales no han tenido éxito debido a los efectos adversos de los niveles excesivos de MeCP2. Sin embargo, NGN-401, una terapia génica de transferencia desarrollada por Neurogene, utiliza la tecnología EXACT para asegurar niveles constantes de expresión del transgén y evitar la sobreexpresión de MeCP2.

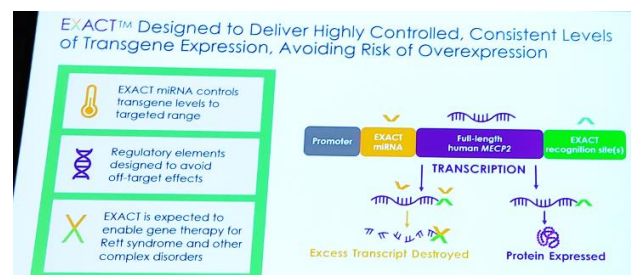
En estudios preclínicos, la tecnología EXACT demostró regular eficazmente la expresión de MeCP2. NGN-401 fue administrado a ratones con fenotipos similares al SR, logrando una mayor supervivencia y mejor tolerancia en hembras de ratones y en primates no humanos, a diferencia de los métodos convencionales. Un estudio comparativo en primates no humanos confirmó que la administración intracerebroventricular (ICV) es la ruta más efectiva para alcanzar las áreas clave del cerebro.

Restaurar MeCP2 sin sobreexpresión es crucial para el tratamiento del SR, ya que tanto su deficiencia como su exceso pueden ser perjudiciales. NGN-401 está diseñado para lograr este equilibrio mediante un circuito de seguridad que libera microARN sintético para regular la expresión de MeCP2, lo que permite una distribución más uniforme en las células. En estudios preclínicos, NGN-401 mostró mejoras en los fenotipos de SR y extendió la supervivencia en ratones. Estudios de seguridad confirmaron su tolerancia en hembras de ratones y primates no humanos.

NGN-401 se encuentra actualmente en un ensayo en Fase 1/2 para evaluar su seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar en pacientes pediátricos femeninos de 4 a 10 años con SR clásico. La FDA ha otorgado la designación de *Fast Track* (vía rápida) a NGN-401 y lo ha aceptado en el programa START, lo que permite acelerar su desarrollo. Se espera que los primeros datos de eficacia se publiquen en el segundo trimestre de 2024.

Ideas principales

- NGN-401, desarrollado por Neurogene Inc., utiliza la tecnología EXACT para regular la expresión del gen MECP2, evitando así efectos tóxicos y garantizando una terapia más segura y controlada.
- La terapia mostró resultados prometedores en ratones modelo de SR, mejorando la supervivencia y las funciones neurológicas sin causar toxicidad en ratones heterocigotos y primates no humanos.
- La ruta intracerebroventricular (ICV) demostró ser la mejor para llegar a las áreas clave del cerebro afectadas por el SR.
- Actualmente, NGN-401 está en una prueba clínica Fase 1/2 en niñas de 4 a 10 años con SR clásico, con el apoyo de la FDA bajo la designación de *Fast Track* y el programa START, buscando acelerar la investigación en este tratamiento.



Phase 1/2 Trial for NGN-401 Designed to Inform Future Pivotal Clinical Trial

- Cohort 1 dose of 1E15 vg (total), Cohort 2 dose of 3E15 vg (total)
- Cohorts enrolling concurrently
- Both doses within GLP toxicology safety margin
- Key assessments at 3, 6, 9 and 12 months, which include clinician and caregiver assessments – CGI-S, CGI-I and RSBQ

Key Eligibility Criteria

- Female, age ≥4 to ≤10 years with Classic Rett syndrome
- Clinical diagnosis & genetic confirmation of pathogenic MeCP2 mutation
- Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) score of 4-6

Efficacy Assessments of Interest

Autonomic Function	Objective device to monitor breathing
Hand Function	Physician assessment of Improvement
Communication	Physician assessment of Improvement
Gross Motor Function	Physician assessment of Improvement

GLP = Good Laboratory Practice, CGI=Clinician Global Impression of Improvement, RSBQ=Rett syndrome behavior questionnaire [more details on Slide 36]

ICV a Commonly Performed Neurosurgical Procedure

ICV administration

- NGN-401 is delivered via a one-time ICV infusion
- Route of administration was chosen based on pre-clinical data showing broadest biodistribution to key areas of the nervous system underlying Rett syndrome
- ICV is routine and common neurosurgical procedure
- Approximately 30,000 procedures performed in the U.S. annually¹
- Widely performed in children
- Safe & well-tolerated
- Catheter placement is guided by brain MRI

Scientific Conclusions

- Rett syndrome is a gene dosage-sensitive disorder and gene therapy requires appropriate regulation in order to be safe and effective
- In multiple preclinical models, EXACT technology embedded in NGN-401 enables:
 - Autoregulation of MeCP2 protein expression
 - Superior efficacy and safety relative to conventional gene therapy
- NGN-401:
 - Is well tolerated in rodent and NHP safety studies
 - Delivers a full-length MECP2 to maximize the potential for efficacy
- ICV delivery is selected to maximize distribution of vector to key regions of the nervous system affected in Rett syndrome

miRARE: Un enfoque, una filosofía y una aventura en expansión

Sarah Sinnett (Estados Unidos)

Dra. Sarah Sinnett, profesora de Neurología Pediátrica en el Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern, presentó los avances en su investigación sobre el SR y el desarrollo de tratamientos de terapia génica. En 2023, su equipo logró un hito importante al realizar las primeras inyecciones de terapia génica en un estudio clínico, gracias a la colaboración internacional y al estudio detallado de los elementos del genoma viral.

El enfoque de la Sinnett se centra en miRARE, una característica de seguridad genética no codificante desarrollada para evitar los efectos secundarios graves que se observaron en los primeros diseños de terapia génica para el gen MeCP2. El propósito de miRARE es evitar problemas regulando cuidadosamente la expresión de MeCP2 antes de que ocurran efectos adversos. No obstante, reconoció que aún se desconoce mucho sobre el funcionamiento de la terapia génica y subrayó la importancia de examinar detenidamente la literatura preclínica para identificar lagunas de información y seguir avanzando en el conocimiento. Asimismo, Sinnett abordó algunos conceptos erróneos comunes sobre miRARE, como la creencia de que fue diseñado para mejorar la expresión natural de MeCP2 en lugar de regularla, y la idea equivocada de que miRARE afecta a los microARNs.

Además, Sinnett señaló que el programa de terapia génica ha demostrado buenos resultados, pero también destacó la importancia de informar con transparencia y de ajustar el lenguaje científico para que refleje con precisión los datos. Asimismo, indicó que la eficacia de la terapia génica a veces depende de la sensibilidad de las pruebas utilizadas para medir su efecto.

En cuanto a los próximos pasos de la investigación sobre miRARE, Sinnett pidió a otros investigadores que mantuvieran elementos regulatorios clave en los estudios de control negativo al evaluar miRARE. Mencionó los posibles beneficios de miRARE en la terapia génica para el gen FOXP1 y la importancia de revisar exhaustivamente la literatura científica para prever posibles efectos secundarios al desarrollar nuevas terapias génicas.

Ideas principales

- MiRARE es una herramienta genética no codificante de seguridad diseñada para evitar efectos secundarios causados por la sobreexpresión de MECP2.
- Su investigación condujo a las primeras inyecciones de terapia génica en un estudio clínico sobre SR. Sin embargo, los ensayos clínicos son solo etapas en una investigación más amplia y aún falta mucho por comprender sobre el funcionamiento de miRARE.
- Destacó la necesidad de una comunicación científica precisa para evitar malentendidos sobre la función de miRARE y anima a los investigadores a ser cuidadosos en su lenguaje y comprensión de la terapia.

Our gene therapy for RTT delivers miniMECP2 with a regulatory feature known as "miRARE"

Investigational Drug Name	Sponsor	Encoded	Intended Regulation
TSHA-102	Taysha Gene Therapies	miniMeCP2 (1 product)	
NGN-401	Neurogene	WT MeCP2 + a microRNA (2 products)	

Procesamiento y regulación sensorial

Gillian Townend (Reino Unido)

Gillian Townend, terapeuta del habla y del lenguaje especializada en Comunicación Aumentativa y Alternativa (AAC) y síndrome de Rett, presentó un análisis sobre la regulación sensorial en el SR. Townend lideró el equipo que desarrolló las Guías de Comunicación para el Síndrome de Rett, publicadas en 2020. Estas guías destacan que las habilidades de comunicación de las personas con SR fluctúan según factores internos y externos, por lo que se debe esperar cierta inconsistencia. Más del 97% de un panel de expertos de 13 países confirmó que las personas con SR presentan dificultades con la regulación sensorial.

La ponente explicó que estar en un estado adecuado de la regulación sensorial es fundamental para la comunicación efectiva, así como al aprendizaje. Definió el procesamiento sensorial como la capacidad de registrar e interpretar correctamente los estímulos del entorno, así como los del propio cuerpo, mientras que la regulación sensorial es la capacidad de ajustar el nivel de alerta según los estímulos presentes en el ambiente.

También describió los signos de desregulación en personas con SR, como inquietud, falta de contacto visual, menor atención a las personas y el entorno, y el aspecto de estar somnolientos. Para ayudar a las personas con SR a alcanzar un estado adecuado de regulación sensorial, Gill sugirió el uso de herramientas como el *Cuadro de Regulación Sensorial* o el *Sistema de Semáforo* desarrollado por J. Lariviere. Este sistema categoriza la regulación en tres niveles: un estado funcional de alerta; respuestas excesivas o insuficientes a los estímulos; y un estado de subestimulación o sobreestimulación extrema.

Gill subrayó la importancia de ayudar a las personas con SR a identificar sus patrones de procesamiento sensorial para alcanzar un estado de autorregulación.

Ideas principales

- La capacidad de ajustar el nivel de alerta según la estimulación en el ambiente es clave para la comunicación y la interacción en las personas con SR. Cuando están reguladas, pueden participar y comunicarse mejor.
- La desregulación (el estado de sobreestimulación o subestimulación) es frecuente en el SR. Se puede reconocer a través de signos como inquietud, falta de contacto visual, y apariencia de somnolencia entre otros.
- Existen estrategias para manejar la regulación sensorial, que pueden ayudar a identificar el nivel de alerta y si la persona necesita calmarse o activarse. Con el tiempo, las personas con SR pueden aprender a reconocer estos estados y trabajar hacia la autorregulación.

Sensory processing

Dunn's Four Quadrant Model of Sensory Processing

www.connectability.ca

What can dysregulation look like in people with Rett syndrome?

- ▶ Fidgeting; not establishing eye contact/eyes starting to close; decreased attention
- ▶ Asleep or drowsy; eyes closed to reduce one form of stimuli
- ▶ Difficulty remaining seated; walking around aimlessly
- ▶ Distressed, agitated, refusal to participate

Non-mobile/
with support

Independently
mobile

What can we do?

Section 4, Rett Syndrome Communication Guidelines

Sensory Regulation Chart "Traffic light system"

with permission from Judy Lariviere

OVERSTIMULATED Agitated/sensory overload	Level 3	<ul style="list-style-type: none"> Needs strong sensory input from sensory diet to assist in calming down; overwhelmed by sensory input. Will take longer to return to Level 1 when sensory system moves into Level 3 or "red zone."
OVER RESPONSIVE Needs to be "calmed down"	Level 2	<ul style="list-style-type: none"> Needs sensory input or a sensory break based on sensory diet to help return to Level 1; snack or drink; music can help re-engage; change of activity; movement and/or change of position
FUNCTIONAL STATE OF AROUSAL "Regulated state"	Level 1	<ul style="list-style-type: none"> Ready to learn, communicate, and actively participate Calm; body supported and relaxed Sitting upright and/or remaining seated Establishing eye contact; smiling; giggling Interactive; easily looking between different things Communicating with communication partner(s) Engaged; playing; having fun Does not seem anxious or tired
UNDER RESPONSIVE Needs to be "revved up"	Level 2	<ul style="list-style-type: none"> Needs sensory input based on sensory diet to help return to Level 1; typically needs a break involving movement/change of position or snack to re-energize and/or listening to favorite music; change of activity.
UNDERSTIMULATED Falling asleep/shutdown	Level 3	<ul style="list-style-type: none"> Needs strong sensory input from sensory diet with extended break to assist in "waking up" or "revving up" sensory system.

© Lariviere, 2010-2019 -- Not to be copied in part or whole or reprinted without written permission. All Rights Reserved. Reprinted with permission.

What can we do?

Sensory processing and regulation checklist

Created by the Rett Expertise Centre Netherlands and the Dutch Rett Syndrome Association (NRSV)

translated from Dutch
with permission from Hanneke Borst and the NRSV

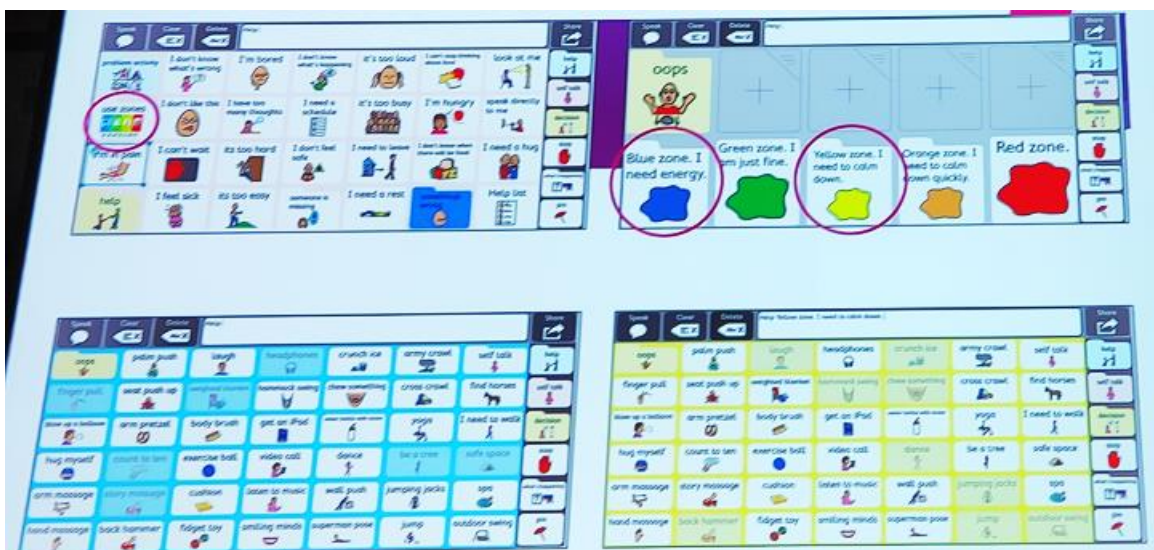
Sensory processing and regulation checklist

Name: _____
Date: _____

1. Checklist -- use the table below to note down how the individual reacts to different sensory stimuli.

	Under sensitive	Normal sensitivity	Over sensitive	Comments
Visual stimuli				
Auditory stimuli				
Smell & taste stimuli				
Tactile stimuli				
Vestibular stimuli				
Proprioceptive stimuli				

Tip: In cases of overstimulation, see if you can reduce stimuli to which the individual is more sensitive, make them predictable, or dampen them by adding a pleasant stimulus.



Evaluación del lenguaje y la comunicación

Gillian Townend (Reino Unido)

En su segunda exposición, Gillian Townend nos habló de los retos y posibles soluciones para evaluar el lenguaje y la comunicación en personas con SR, destacando que las evaluaciones tradicionales, que requieren respuestas verbales o motoras, no son adecuadas para individuos con SR. Propuso, en su lugar, adaptar las evaluaciones para incluir el seguimiento de la mirada (eye gaze) y considerar herramientas alternativas como listas de verificación de observación y formularios rellenados por cuidadores.

Townend subrayó la importancia de que las evaluaciones sean informadas, completas y holísticas, centrándose tanto en las habilidades y necesidades de la persona con SR como en las de sus compañeros de comunicación. La finalidad de estas evaluaciones es identificar capacidades y necesidades, fijar metas personalizadas, establecer apoyos adecuados y hacer el seguimiento de cambios o progreso. El objetivo último es que la persona con SR pueda lograr la mayor autonomía posible en su comunicación.



En su exposición, también mencionó sus proyectos de investigación recientes sobre cómo evaluar el lenguaje y la comunicación en personas con SR. Señaló que, aunque algunas personas con SR pueden hablar o repetir algunas palabras o frases, la mayoría no usa el habla como su principal medio de comunicación. Además, destacó la amplia variabilidad de habilidades entre personas con SR y cómo sus capacidades comunicativas pueden fluctuar según distintos factores.

La ponente concluyó enfatizando la importancia de evaluaciones significativas, motivadoras y dinámicas, e instando a cuestionar siempre el propósito y la utilidad de cada evaluación. Según explicó, el objetivo de estas evaluaciones debe ser lograr la mayor autonomía posible en la comunicación de cada persona con SR.

Ideas principales

- Mayoría de las personas con SR no usan el habla, pero comunican intenciones mediante la mirada y otros gestos. La comunicación es multimodal, y las estrategias como el modelado de lenguaje asistido son esenciales.
- Las evaluaciones deben ser completas y centrarse en las habilidades y necesidades tanto de la persona con SR como de sus compañeros de comunicación, usando una combinación de métodos adaptados.
- El fin es lograr la mayor autonomía comunicativa posible, estableciendo metas personalizadas y seguimiento del progreso de manera significativa y motivadora.

What do we know about...?

► Expressive language

- ❖ Some people with Rett syndrome develop a small core of single words or phrases prior to regression
 - Some retain or add to them post-regression
 - Some lose and never regain them
- ❖ Some never develop spoken words
- ❖ Speech will never be the main mode of communication

What do we know about...?

► Receptive language

- ❖ Historically all people with Rett syndrome were thought to be severely cognitively impaired, not attaining a level above 12-18 months old
- ❖ Recent research (as well as anecdotal evidence) suggests there is a wider range of ability
 - Clarkson et al. (2017)
 - Ahonniska-Assa et al. (2018)
 - Ward et al. (2021)

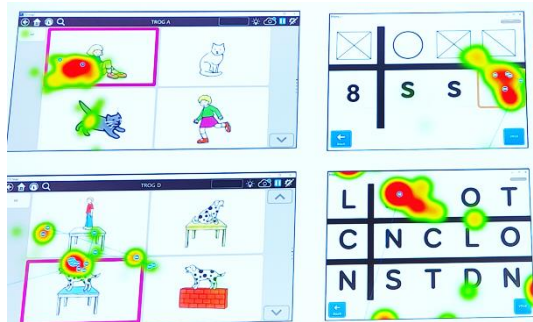
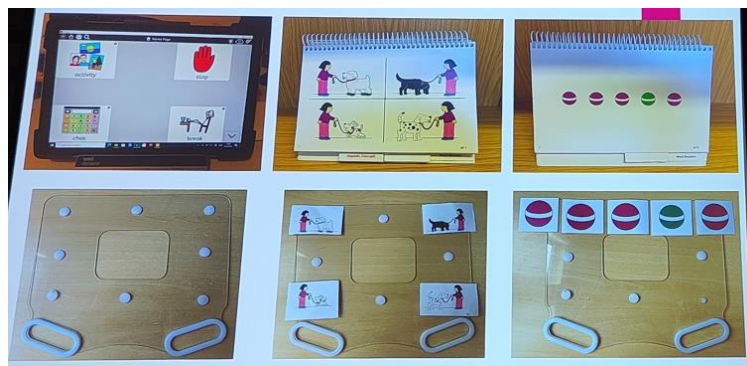
What do we know about...?

► Communication and interaction skills

- ❖ Communication skills of individuals with Rett syndrome will fluctuate based on internal and external factors – “expect inconsistency” (*Rett Syndrome Communication Guidelines*, p.23)
- ❖ People with Rett syndrome do show communicative intent
- ❖ Eye gaze is (usually) a strength and hand use is (usually) unreliable
- ❖ Communication should be multi-modal, incorporating no tech, low tech (paper based) and high tech (power based) forms of augmentative and alternative communication (AAC)
- ❖ AAC strategies such as aided language modelling and partner-assisted scanning are important
- ❖ Characteristics of the communication partner and environment are strongly influential
- ❖ With appropriate tools and support, communication skills (and use of AAC) can develop throughout life
- e.g. Urbanowicz, Leonard et al. (2014); Wandin et al. (2014, 2021)

Examples in practice: adapting formal language assessments

- Mullen Scales of Early Learning (MSEL) (Clarkson et al., 2017; Ward et al., 2021)
- Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-5) (Ahonniska-Assa et al., 2018)
- Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF 5) (Townend, current research project)



Examples in practice: observations, interviews, questionnaires

Filling the gap – gathering information on functional communication and communicative competence:

- Communication Matrix: <https://communicationmatrix.org/>
- Pragmatics Profile for People who use AAC: <https://acecentre.org.uk/resources/pragmatics-profile-people-use-aac>
- Dynamic AAC Goals Grid (DAAG-3): <https://www.tobidynavox.com/products/dagg-3>
- Roadmap of Communicative Competence (ROCC): <https://www.roccassessment.com.au/>

Determinación propia en adolescentes y adultos jóvenes con síndrome de Rett

Gerna Scholte (Países Bajos)

La ponente, investigadora y patóloga del habla y lenguaje, empezó su discurso invitando a todas las personas Rett en la sala expresarse con su voz o dispositivos a lo largo de su exposición y a los familiares no tener vergüenza por ello- un gesto emocional y comprensivo.

Scholte presentó su trabajo con pacientes con SR, destacando la importancia de comprender sus perspectivas sobre su propia vida y el entorno, y de desarrollar un método que les permita comunicar sus necesidades, preferencias, así como a tomar decisiones en la vida diaria. Asimismo, la ponente resaltó que este enfoque también podría beneficiar a otros grupos con discapacidades motoras y comunicativas severas.

En su presentación, Gerna Scholte compartió anécdotas sobre sus pacientes, resaltando la importancia de la comunicación en las personas con SR. Relató la historia de Minta, una niña con SR que logró expresar su incomodidad a través de su comportamiento, y de una mujer de unos 40 años que comunicó con lenguaje corporal su deseo de leer un libro usando un dispositivo de seguimiento ocular. Los ejemplos subrayan su creencia de que el comportamiento es, a menudo, una forma de comunicación y que reconocer las habilidades comunicativas y cognitivas de las personas con SR puede influir positivamente en su salud mental.

La ponente también discutió la complejidad de la comunicación con personas con SR, la cual requiere atención, percepción, cognición, habilidades motoras y desarrollo del lenguaje. Subrayó la necesidad de ayudarles a aprender a comunicar y expresar sus necesidades y preferencias. Para ello, inició un estudio para desarrollar un procedimiento para tener conversaciones con personas con SR y analizar sus respuestas.



Usó una estrategia llamada "Talking Mats", que permite a los individuos expresar sus opiniones. Relató su experiencia utilizando esta estrategia con Mónica, una mujer con SR, quien mostró preferencias claras y un alto nivel de participación durante su conversación. La ponente concluyó cuestionando la interpretación de los comportamientos en personas con SR, sugiriendo que estos podrían ser formas de comunicación que aún no comprendemos completamente.

Ideas principales

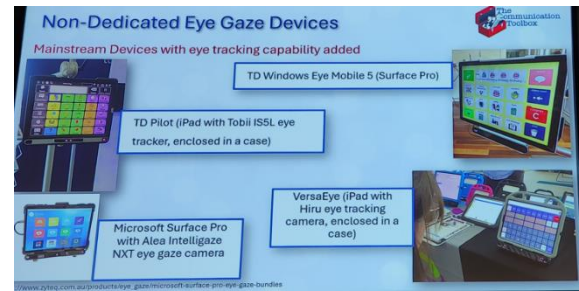
- Las personas con SR tienen formas únicas de comunicar sus pensamientos y necesidades, ya sea mediante dispositivos de comunicación o señales no verbales. Es fundamental reconocer su capacidad para comunicarse, lo que ayuda a reducir la ansiedad y la depresión que a menudo acompañan al SR.
- Involucrar a las personas con SR en los procesos de toma de decisiones les otorga control sobre sus vidas y mejora su calidad de vida. Herramientas como "Talking Mats" facilitan estas conversaciones, permitiendo que expresen sus preferencias y opiniones.
- El comportamiento en personas con SR puede ser una forma de comunicación. En lugar de ver ciertos comportamientos como sin sentido, es más útil considerarlos como una forma de comunicación que aún no comprendemos. Esto fomenta un enfoque más empático hacia la gestión de los problemas de comportamiento.

El uso de la tecnología de seguimiento ocular en el síndrome de Rett

Elizabeth Lea (Australia)

La ponente, patóloga del habla, habló sobre el uso de la tecnología de seguimiento ocular, un método que permite a los usuarios controlar una pantalla con los ojos, principalmente con fines comunicativos. La tecnología funciona mediante luces LED que reflejan luz sobre el ojo del usuario y una cámara que determina hacia dónde está mirando, convirtiendo los ojos de la persona en un ratón. El usuario puede hacer selecciones en la pantalla al fijarse en un área específica durante un tiempo determinado.

Existen dos tipos de dispositivos de seguimiento ocular: sistemas de comunicación dedicados, que están diseñados específicamente para la comunicación, y dispositivos convencionales, que son tecnologías regulares a las que se les ha añadido tecnología de seguimiento ocular. Cada tipo tiene ventajas y desventajas. Los sistemas dedicados son más adecuados para la comunicación y tienen una mayor duración de la batería, pero suelen ser más pesados y mucho más caros. Los dispositivos convencionales, por su parte, pueden ser un buen punto de partida para quienes se inician en la tecnología de seguimiento ocular.



Para usar esta tecnología en la comunicación, se necesita software para gestionar el vocabulario, que se refiere a las páginas de comunicación en el dispositivo. Existen diversas opciones de software, algunas específicamente diseñadas para usuarios de seguimiento ocular.

La ponente destacó que la investigación respalda el uso de la tecnología de seguimiento ocular como el principal método de comunicación para personas con síndrome de Rett, pero que no siempre es el método más efectivo. Es importante recordar que la comunicación puede ser no verbal y que existen otras estrategias de apoyo en baja tecnología.

Asimismo, Lea sugirió que, al aprender a usar esta tecnología, puede ser útil separar el aprendizaje del control ocular (juegos de causa-efecto) y el aprendizaje de la comunicación. Practicar el control ocular a través de actividades recreativas o juegos puede ayudar a equilibrar la carga cognitiva.

En conclusión, la tecnología de seguimiento ocular es una herramienta poderosa para la comunicación, especialmente para las personas con síndrome de Rett. Sin embargo, es crucial dar tiempo a los usuarios para aprender y sentirse cómodos con la tecnología, y asegurarse de que lo que están comunicando sea significativo y valioso para ellos.

Ideas principales

- La tecnología de seguimiento ocular permite controlar una pantalla con los ojos, facilitando la comunicación para personas con síndrome de Rett.
- Requiere calibración y concentración en un área específica de la pantalla, similar a un doble clic. Es importante entender que la comunicación en SR puede ser inconsistente, lo cual es normal.
- Aprender a usar esta tecnología puede ser complejo, pero separar el control ocular de la comunicación y usar juegos para practicar puede ayudar. Lo más importante es la calidad de la comunicación, no solo el método.

Disfunción respiratoria y de la deglución en el síndrome de Rett

Dr. Jan-Marino Ramírez (Estados Unidos)

Dr. Jan-Marino (Nino) Ramírez, profesor de Cirugía Neurológica en la Universidad de Washington y director del Centro para la Investigación Integrativa del Cerebro en el Instituto de Investigación de Niños de Seattle, ofreció una charla completa sobre el síndrome de Rett, centrándose en los síntomas clínicos graves, como la epilepsia, las alteraciones en la respiración y la deglución, y su evolución variable entre los pacientes. Subrayó que estos síntomas no se explican solo por el genotipo subyacente, la inactivación del cromosoma X u otros factores genéticos.

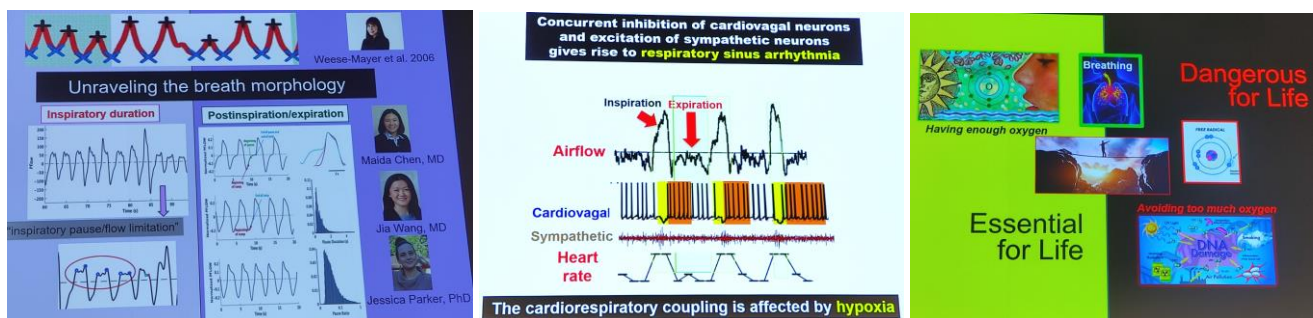
Ramírez explicó el papel del sistema nervioso central en el manejo de los desequilibrios neuronales inducidos por la mutación en el SR. Destacó el desequilibrio grave en los mecanismos que controlan la respiración, lo que provoca respiración errática en la mayoría de los pacientes, con irregularidades en la frecuencia respiratoria, volumen y la ocurrencia de apneas centrales y obstructivas. También describió cómo estas alteraciones respiratorias afectan otros comportamientos, llevando a anomalías cardiorrespiratorias (disautonomía) y trastornos en la coordinación respiración-deglución (disfagia).

Además, el ponente explicó los mecanismos neuronales que controlan la respiración, la frecuencia cardíaca y la deglución, y cómo estos se alteran en el síndrome de Rett. Habló del papel de la hipoxia (falta de oxígeno) y el estrés oxidativo en la exacerbación de los síntomas del SR, destacando que la hipoxia intermitente durante las apneas, la apnea obstructiva del sueño y las convulsiones generan estrés oxidativo.

En conclusión, Ramírez subrayó la complejidad del SR debido a los desequilibrios de excitación-inhibición en múltiples redes funcionales y sugirió que una mejor comprensión de estos controles podría permitir revertir los síntomas del SR, así como destacó la importancia de la investigación colaborativa para comprender y controlar el trastorno.

Ideas principales

- El SR es un trastorno neurológico complejo que causa síntomas graves, como epilepsia y alteraciones en la respiración y la deglución, los cuales varían en intensidad y progresión.
- El SR afecta la coordinación de funciones como respiración, deglución y frecuencia cardíaca, lo que puede generar complicaciones cardiorrespiratorias y dificultades en la coordinación respiración-deglución.
- El SR no es degenerativo; los sistemas subyacentes permanecen intactos, lo que sugiere que, con una mejor comprensión, algunos síntomas podrían gestionarse o revertirse.



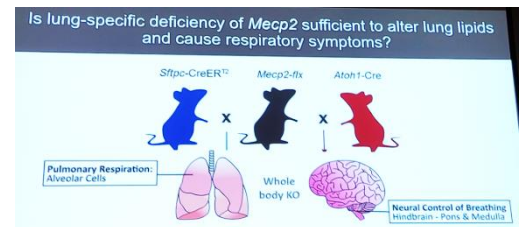
¿De qué manera un modelo de ratón del SR proporciona conocimiento sobre la eficiencia y la salud pulmonar en el trastorno?

Monica Justice (Canadá)

Dra. Monica Justice, Científica Senior Emérita y ex jefa del Programa de Genética y Biología Genómica en el Hospital de Niños Enfermos de Toronto, presentó su investigación sobre el SR, destacando que, aunque la disfunción respiratoria es un síntoma importante del SR, generalmente se atribuye a la disfunción neuronal. Sin embargo, su investigación sugiere que los pulmones también podrían jugar un papel significativo en este problema.

Justice y su equipo utilizaron un modelo de ratón para estudiar los efectos de eliminar el gen MeCP2 en las células productoras de lípidos en los pulmones y las neuronas del tronco encefálico que regulan la respiración. Encontraron que la ausencia de MeCP2 provocaba un aumento de lípidos pulmonares, respiración alterada y una respuesta elevada a desafíos respiratorios. Esto sugiere que algunos síntomas respiratorios del SR podrían originarse en los pulmones. Además, la falta de MeCP2 en las neuronas del tronco encefálico causó anomalías respiratorias, lo que indica que los problemas respiratorios en el SR son el resultado de una combinación de alteraciones en la composición lipídica de los pulmones y contribuciones neurológicas.

El equipo también descubrió que la pérdida de MeCP2 en las células pulmonares aumenta la producción y almacenamiento de lípidos, lo que afecta la síntesis de surfactante, lo que podría implicar disfunción respiratoria en el SR. Sorprendentemente, encontraron cambios estructurales en los pulmones de los ratones mutantes, lo que resultó en un fenotipo similar al enfisema.



Justice concluyó que el MeCP2 actúa de forma autónoma en los pulmones, desafiando la idea de que los síntomas del SR solo resultan de la pérdida de MeCP2 neuronal. Sugirió que las futuras estrategias de tratamiento deberían considerar los efectos en tejidos fuera del sistema nervioso central (SNC) y subrayó la importancia de vigilar los síntomas respiratorios en los pacientes con SR. Sin embargo, señaló que trasladar estos hallazgos a los pacientes con SR es un desafío debido a la cooperación extensiva que se necesita para los estudios pulmonares, como biopsias, recolección de esputo y espirometría. También destacó que las técnicas actuales de imágenes pulmonares no tienen la resolución suficiente para detectar cambios alveolares o acumulación de lípidos.

Ideas principales

- La investigación sugiere que los pulmones juegan un papel importante en los síntomas respiratorios del SR, desafiando la idea de que los problemas respiratorios provienen únicamente de la disfunción neuronal.
- En el modelo de ratón con mutación en MECP2, se observó un aumento de lípidos en los pulmones, respiración alterada y cambios estructurales que simulan enfisema, sugiriendo que los pulmones pueden ser la fuente de algunos problemas respiratorios.
- Es importante que los futuros tratamientos del SR no solo se enfoquen en el SNC, sino también en los pulmones, para abordar los síntomas respiratorios y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Neumonía

Michelle Caldecott (Australia)

La Profesora Asociada Michelle Caldecott, especialista en respiración y sueño con más de 25 años de experiencia, discutió la predisposición de los pacientes con síndrome de Rett a la neumonía y estrategias para mitigar este riesgo. Subrayó la importancia de un enfoque centrado en el paciente y basado en evidencia.

En su ponencia explicó que la neumonía es común en los pacientes con SR, con una de cada cinco personas jóvenes experimentando infecciones respiratorias bajas que requieren hospitalización, sugiriendo la correlación con la severidad del fenotipo. Las infecciones pueden ser bacterianas o virales, siendo las bacterianas las más graves. Se encontró que los pacientes alimentados por sonda tienen más probabilidades de padecer infecciones respiratorias. Además, al menos el 60% de los pacientes con SR presentan disfunción respiratoria.

Las causas de la propensión a la neumonía en estos pacientes son multifactoriales, incluyendo anomalías fisiológicas, escoliosis, aspiración y alteraciones en la respiración. El tratamiento debe ser integral, con antibióticos siendo solo una parte de tratamiento. Otros aspectos importantes son manejo de la nutrición, ventilación y eliminación de secreciones. Las soluciones nebulizadas y el uso de acetilcisteína son herramientas útiles para eliminar las secreciones que obstruyen las vías respiratorias.

Caldecott enfatizó la importancia de la prevención, especialmente cuando el paciente no está gravemente enfermo, adoptando un enfoque proactivo para evitar complicaciones respiratorias.

Ideas principales

- Las personas con SR son más vulnerables a la neumonía, especialmente debido a factores como la escoliosis y problemas respiratorios.
- El tratamiento para la neumonía en estos pacientes incluye antibióticos, pero también es crucial gestionar la nutrición, ventilación y eliminación de secreciones.
- Las revisiones regulares y un enfoque proactivo pueden reducir el riesgo de neumonía en pacientes con síndrome de Rett.

'Types' of pneumonia

Bacterial

'Typical'

- lobar, respiratory symptoms
- *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*

'Atypical'

- multilobar, systemic upset, multiorgan dysfunction
- Legionella, Mycoplasma, Chlamydia

Aspiration

- Susceptible individual, often right sided lung changes, anaerobes

Viral

Viral prodrome, Positive PCR

- Influenza, CoVID19, RSV

Community acquired (CAP) versus nosocomial

- Consider 'hospital' organisms with latter e.g Pseudomonas
- Broader spectrum antibiotics

Prevention:

Minimise risk of aspiration

Vaccinations

- Pneumococcal vaccination
- Influenza, CoVID19, RSV ('triple threat')

Standard infection precautions

Identify and treat nocturnal hypoventilation

Action Plans

Sputum clearance

Salud pulmonar y el uso de un dispositivo PEP

Mariëlle van den Berg

La ponente, presidenta de la Asociación Holandesa de Síndrome de Rett y médica, discutió los desafíos de salud pulmonar que enfrentan con frecuencia las personas con síndrome de Rett, como patrones anormales de respiración, alto riesgo de atragantamiento, tono muscular bajo e insuficiencia torácica cuando hay escoliosis. Para abordar estos problemas, presentó el dispositivo de Presión Espiratoria Positiva (PEP) *Groovtube*, que ayuda en la ventilación y la tos. El dispositivo se puede usar de manera segura en casa y facilita la apertura de los alvéolos y la acumulación de aire para toser, creando resistencia durante la exhalación.

La ponente compartió una experiencia personal usando el dispositivo con su hija durante una hospitalización, destacando su impacto positivo en los niveles de saturación de oxígeno. Explicó que el dispositivo es pequeño, fácil de usar y tiene una máscara facial que se puede aplicar tanto a niños como adultos con problemas pulmonares. Funciona generando presión en la respiración, lo que ayuda a limpiar las vías respiratorias y reducir el riesgo de neumonía.

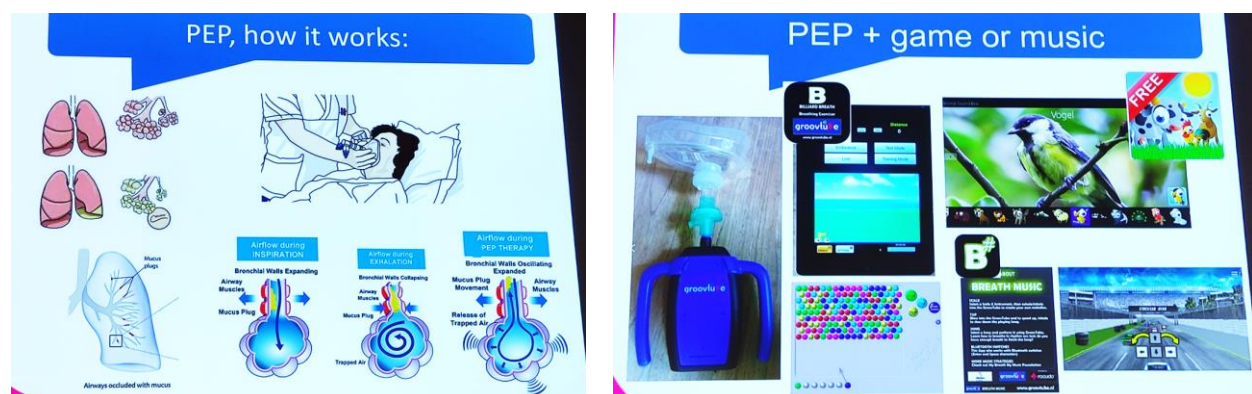
Además, relató su rutina personal al usar el dispositivo con su hija, que variaba según el entorno y la aceptación del dispositivo. Introdujo un aspecto divertido del dispositivo ya que se puede conectar a juegos, lo que hace que sea más atractivo para los niños y mejora su cumplimiento con el tratamiento. Existen varias aplicaciones disponibles para usar con el dispositivo.

La ponente concluyó respaldando el dispositivo PEP como una herramienta beneficiosa para gestionar la salud pulmonar en personas con síndrome de Rett. Mencionó que el dispositivo está disponible en Amazon por entre 100 y 200 dólares y expresó su fuerte apoyo al dispositivo, destacando su potencial para mejorar significativamente la calidad de vida de quienes viven con SR.

Ideas principales

- Las personas con síndrome de Rett enfrentan desafíos pulmonares como respiración anormal, alto riesgo de atragantamiento y tono muscular bajo. El dispositivo PEP ayuda a gestionar estos problemas mejorando la ventilación y la tos.
- El dispositivo PEP es fácil de usar, seguro para usar en casa y se puede aplicar a niños y adultos.
- Para hacer el tratamiento más atractivo, el dispositivo PEP se puede conectar a juegos y aplicaciones, lo que mejora el cumplimiento en los niños.

Más información: www.groovtube.nl/en/pepappmanual/

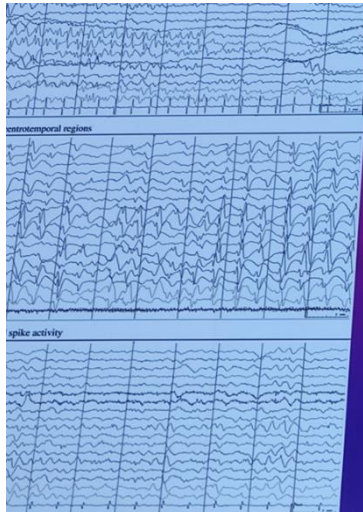


Crisis y episodios similares a crisis en el síndrome de Rett

Alexandra Johnson (Australia)

Alexandra Johnson, neuróloga pediátrica del Hospital Infantil de Sídney, habló sobre el síndrome de Rett, su relación con las crisis epilépticas y los posibles tratamientos. Explicó que el SR provoca un crecimiento cerebral lento y microcefalia, ya que el gen MeCP2 desempeña un papel clave en la maduración neuronal y en la regulación del desarrollo cerebral.

La doctora mencionó que las crisis son una comorbilidad común en el SR debido a un funcionamiento neuronal anormal. La epilepsia, una condición caracterizada por crisis recurrentes, también es frecuente en estos pacientes. Las crisis suelen comenzar en la primera infancia, entre los dos y cinco años, con mayor frecuencia en la adolescencia temprana. Los tipos de crisis pueden incluir crisis focales, que se originan en un área específica del cerebro, y crisis generalizadas que conducen a crisis tónico-clónicas.



EEG IN RETT SYNDROME

- Changes not diagnostic for Rett
- 'Stages' of EEG described
- Slow background is common
- Looking for interictal abnormalities
 - Focal spike / spike wave
 - Generalised discharges
- Video-EEG
 - Very helpful to classify a particular seizure type
 - Very helpful to distinguish non-epileptic events
 - Usually requires admission to hospital

Además, destacó que el manejo de estas crisis puede ser complicado, ya que algunos episodios pueden parecerse a crisis epilépticas, aunque no lo sean, especialmente en pacientes con dosis altas de medicamentos. El tratamiento depende del tipo de crisis y aunque la epilepsia resistente a medicamentos es frecuente en el síndrome de Rett, Johnson sugirió que puede ser menos común de lo que se cree. Alternativas como la dieta cetogénica, que requiere supervisión, y el estimulador del nervio vago también pueden ser beneficiosas para algunos pacientes.

La ponente finalizó con optimismo, mencionando los avances en investigación ya que actualmente existen 13 ensayos clínicos en reclutamiento para el SR, lo que representa un progreso alentador en el campo.

Ideas principales

- El SR se caracteriza por crecimiento cerebral lento y microcefalia, afectando la maduración neuronal y el desarrollo cerebral.
- Las crisis epilépticas son frecuentes, comenzando entre los dos y cinco años y aumentando en la adolescencia temprana; el tratamiento depende del tipo de crisis.
- Aunque epilepsia resistente a medicamentos se asocia con el síndrome de Rett, podría ser menos común de lo que se cree. Alternativas como la dieta cetogénica o el estimulador del nervio vago pueden ayudar en estos casos.

EPILEPSY IN RETT SYNDROME

- Common comorbidity 70-90%
 - Onset often between 2-5 years (mean 4 years)
 - Highest seizure frequency between 7-12 years
- Rett natural history study (2023)
 - highlighted seizures as being one of biggest concerns for families
- Epilepsy Foundation – page on Rett Syndrome
 - Between Ages 2 and 5 → 1 in 3 children seizures
 - Between Ages 5 and 10 → 2 in 3 children
 - Between Ages 10 and 15 → 3 in 4 children



3, Neul 2023, Tarquinio 2017



SEIZURE IMITATORS



- Lots of other events can look like seizure – common in children without Rett as well
- In Rett common other events can include
 - Hyperventilation and breath holding
 - Motor stereotypies
 - Absence-like freezing of activity
 - Inappropriate screaming or laughter
 - Tremulousness, limpness
- Treatment with anti-seizure medications unlikely to help in these situations
 - Can make symptoms worse

- As a basic first step at home
 - If the event can be changed by something you do its unlikely to be a seizure
 - Calling name and waving hands in front of face usually don't work...
 - Turn light on if trying to see what's happening
 - Tickling, poking child – be annoying
 - Changing position of the child , having a cuddle
 - Putting on favourite music or something the child would enjoy

Registros de enfermedades raras: ¿Por qué los necesitamos?

John Christodoulou (Australia)

John Christodoulou, director del área de Medicina Genómica en el Instituto de Investigación Infantil Murdoch (MCRI), explicó la importancia de los registros de enfermedades raras en el avance del conocimiento, diagnóstico y tratamiento de estas condiciones, subrayando que estos registros son fundamentales para impulsar la investigación y el tratamiento, y para brindar apoyo a los pacientes con enfermedades raras, con el objetivo de mejorar su calidad de vida.

El ponente detalló las características clave de los registros de enfermedades raras, tales como la recolección y centralización de datos, el apoyo a la toma de decisiones de salud, la mejora del diagnóstico y entendimiento, la facilitación de investigaciones y ensayos clínicos, y la evaluación de tratamientos y resultados. Explicó que el objetivo principal de estos registros es posibilitar ensayos clínicos efectivos para enfermedades raras, generando pruebas de la eficacia de nuevas terapias.

También expuso los desafíos de realizar ensayos clínicos en enfermedades raras, como el desconocimiento de la historia natural de la enfermedad, la comprensión incompleta de los mecanismos de la enfermedad, la variabilidad en su presentación clínica, la progresión impredecible y la necesidad de biomarcadores sólidos. Además, resaltó la importancia de contar con infraestructura y financiamiento para realizar ensayos en varios centros y habló de la carga para los pacientes y sus familias al participar en estos estudios.

Asimismo, explicó que los registros de enfermedades raras deben ser accesibles, cumplir con las normas de buenas prácticas clínicas y protección de datos, y poder reunir información detallada de una gran cantidad de personas. Mencionó que estudios de historia natural y biomarcadores son esenciales para diseñar ensayos clínicos eficaces y lograr la aprobación de nuevas terapias.

Además, destacó la relevancia de las bases de datos para el síndrome de Rett, sugiriendo que un registro global podría reunir información de la mayor cantidad posible de personas con este síndrome. Concluyó reiterando el valor de los registros para mejorar la comprensión de las enfermedades raras, optimizar ensayos clínicos, desarrollar guías de seguimiento clínico y, en última instancia, mejorar los resultados de tratamiento. Señaló también la necesidad de una gobernanza sólida para asegurar el uso responsable de los datos.

Ideas principales

- Los registros de enfermedades raras son esenciales para avanzar en el diagnóstico, investigación y tratamiento de enfermedades como el SR, al centralizar datos, facilitar ensayos clínicos y conectar a pacientes y familias.
- Los estudios de historia natural, que registran la evolución de la enfermedad antes de aplicar terapias específicas, son clave en el desarrollo de medicamentos, pues ayudan a definir criterios de inclusión, duración de los ensayos y biomarcadores para observar la progresión.
- Los biomarcadores, que reflejan la progresión de la enfermedad, son cruciales para evaluar los beneficios terapéuticos. Estos, junto con los datos de registros y estudios de historia natural, brindan a los entes reguladores evidencia para decidir si una nueva terapia debe ser respaldada.

Ensayos clínicos en Australia

Robyn Langham (Australia)

Robyn Langham, reguladora en el ámbito de ensayos, habló sobre la evolución, relevancia y futuro de los ensayos clínicos, enfocándose en enfermedades raras como el síndrome de Rett. Destacó la importancia de estos ensayos para confirmar la efectividad de los tratamientos y recordó hitos históricos, como el primer ensayo clínico realizado por James Lynch en 1727 y el primer ensayo ciego del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido en 1943. Subrayó que la seguridad y la ética son fundamentales en estos estudios, con referencia al Código de Núremberg y las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

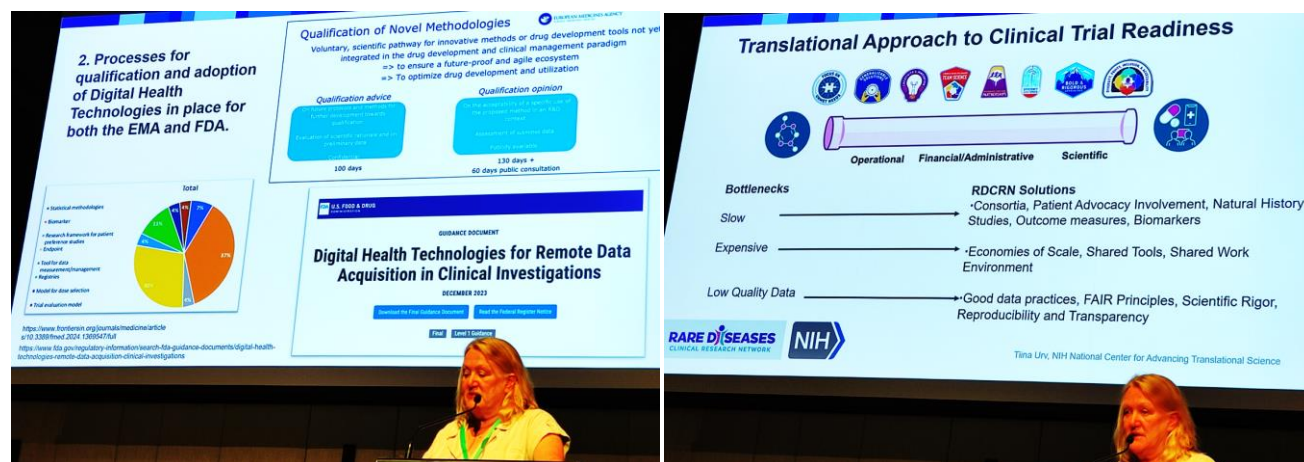
Langham explicó la función de la Administración de Productos Terapéuticos de Australia (TGA) en la regulación y seguridad de productos terapéuticos y detalló los procedimientos legislativos para acceder a medicamentos no aprobados en ensayos clínicos, con requerimientos de cumplimiento de las BPC y normas éticas nacionales.

De cara al futuro, la ponente mencionó tres cambios importantes en la regulación: primero, el uso de datos observacionales como grupo de control, lo cual puede acelerar el reclutamiento y mejorar los resultados en ensayos de enfermedades raras. En segundo lugar, la adopción de tecnologías de salud digital en los ensayos, que puede acelerar los estudios y mejorar el retorno de inversión. En tercer lugar, los reguladores ahora ofrecen apoyo temprano a los desarrolladores de medicamentos, brindando asesoría para evitar errores y reducir costos innecesarios.

Langham concluyó enfatizando la importancia de la colaboración entre reguladores e investigadores, citando la aprobación de un tratamiento para el síndrome de Rett en los EE. UU. en 2023 como un ejemplo exitoso de dicha cooperación.

Ideas principales

- Los ensayos clínicos son vitales para desarrollar tratamientos para el SR, pues permiten evaluar la eficacia de distintos tratamientos en un entorno controlado y ético, priorizando siempre la seguridad de los participantes.
- Cambios recientes en la regulación benefician el desarrollo de ensayos clínicos de enfermedades raras, como el uso de datos observacionales como grupo de control y la incorporación de tecnologías digitales, que pueden reducir los tiempos y agilizar el reclutamiento.



El futuro del síndrome de Rett

Jeff Neul (Estados Unidos), Joe Zhoe (Estados Unidos)

Los ponentes hicieron un repaso de los avances logrados en el estudio del síndrome de Rett durante los últimos tres días, subrayando el papel fundamental de los científicos, médicos y la comunidad en la investigación. Destacaron la importancia de comprender el proceso básico de construcción de proteínas y la capacidad de cultivar neuronas humanas para estudio. Mencionaron las contribuciones de diversos laboratorios y universidades, desde temas moleculares hasta celulares, abordando protección, desregulación, descubrimiento de biomarcadores, diferencias genéticas y el impacto del ejercicio en factores celulares.

Se comentó el uso de organoides cerebrales para investigar la función neuronal y el innovador enfoque de trasplantar neuronas en ratones. En cuanto a la relevancia clínica, se discutieron modelos femeninos de ratones con mutaciones y los avances de la comunidad en la identificación de biomarcadores a través de microtúbulos, líquido cefalorraquídeo y sangre.

También se plantearon posibles pasos a seguir con los biomarcadores identificados, como la edición o reemplazo génico y la modulación de la expresión de MECP2. Además, exploraron el efecto terapéutico de la fosfatasa PDP y pequeñas moléculas, y las contribuciones de nuevas generaciones de investigadores para mejorar la eficacia en los tratamientos. Se subrayó la necesidad de creatividad y eficiencia en los estudios, especialmente en establecer una base sólida en la fase preclínica.

Los ponentes reconocieron el progreso logrado durante las sesiones y agradecieron a los organizadores por el inmenso trabajo. Se concluyó abriendo un espacio para preguntas sobre los temas que los asistentes desean abordar en los próximos años.



Ideas principales

- La investigación del síndrome de Rett avanza significativamente a nivel molecular y celular. Los estudios de neuronas humanas y el uso de organoides cerebrales permiten una mejor comprensión de la enfermedad, lo cual puede conducir a tratamientos más efectivos.
- Se busca identificar biomarcadores del síndrome de Rett para mejorar el diagnóstico y observación del progreso en ensayos clínicos. Los investigadores emplean métodos como el análisis de microtúbulos, líquido cefalorraquídeo y sangre para lograr este objetivo.
- La edición o reemplazo génico es una posible estrategia de tratamiento, que podría reducir síntomas o ralentizar el progreso de la enfermedad.

Tengo Síndrome de Rett

Jacinta Roma (Australia)

No hay mejor manera de cerrar el congreso y este informe que compartiendo una experiencia de primera mano sobre la vivencia del síndrome de Rett. Jacinta Rome, una mujer de 26 años con el Síndrome de Rett, nos hizo reír y nos hizo llorar. Fue una experiencia inolvidable ver a una mujer Rett leer su propio discurso. No hubo un solo corazón en la sala que no fuera tocado por sus palabras. Por eso, queremos transmitir su discurso palabra por palabra, para que también llegue a vuestros corazones.



“Buenos días a todos. Mi nombre es Jacinta Rome y tengo 26 años. Me diagnosticaron con síndrome de Rett cuando tenía 20 años, pero desde pequeña me habían hecho muchas pruebas, intentando averiguar por qué había cosas que no podía hacer muy bien, pero nadie lo lograba entender.

Cuando estaba creciendo, algunos niños de mi escuela primaria eran un poco crueles conmigo porque decían que los miraba fijamente. Tenía problemas con las matemáticas y la escritura, y me costaba usar tijeras porque mis manos no funcionan bien. Además, me duelen si las uso demasiado.

Tenía una asistente de apoyo y recuerdo que hice una máscara de león que me puse, y sin querer asusté a mi maestra de preparación. Me escondía bajo las escaleras porque me daba miedo que la gente dijera cosas feas de mí. Mi hermano me encontró escondida y se lo contó a mamá y papá. Entonces me dieron una pelota de baloncesto para llevar a la escuela y

empecé a tirar al aro sola, y luego algunos compañeros comenzaron a acercarse y preguntarme si podían jugar también. Así fue como hice algunos amigos. Todavía me encanta el baloncesto y juego todos los viernes por la noche en la cancha, y tengo muchos amigos allí que también tienen discapacidades, como yo.

Cambié de escuela a una escuela de solo chicas, pero también sufrí acoso el primer año, aunque luego conseguí más ayuda. Pero esa escuela era demasiado difícil para mí. Recuerdo que cuidaba de la tortuga de la escuela; era amable y lenta, y podía sostenerla con mis manos y cuidarla. Así que la tenía como amiga todos los días.

Luego cambié nuevamente a la escuela Rossburn, que era para personas con discapacidades como yo. La escuela Rossburn fue realmente buena y allí hice muchos amigos que aún son mis mejores amigos. Al principio, alguien me llamó "vómito" porque babeaba un poco, lo cual aún hago, y me tienen que recordar que me limpie la cara. Aún me dicen que miro fijamente a la gente, pero no lo hago a propósito.

En Rossburn quería hacer musicales, quería cantar y pude participar en tambores africanos, lo cual sí pude hacer.

Hay muchas cosas que me cuestan hacer con mis manos, como escribir o abrir paquetes o tapas de botellas. Pero puedo tocar el piano. Mi profesora de piano hace que mis dedos se muevan, aunque algunos no se muevan bien, y me enseñó cómo usar mis dedos para tocar. También participé en vehículos impulsados por humanos, donde tenía que dirigir, pero la mayoría del esfuerzo era con las piernas para pedalear. Pero aún odio las alturas y realmente odio las escaleras.

Hace unos años tuve una convulsión. No recuerdo mucho al respecto, pero recuerdo que cuando me subían a la ambulancia, intenté decirle a mi hermana Rebecca que estaba bien, pero no podía hablar. Vi su cara asustada y me entristeció saber que la asusté y no pude despedirme de ella como quería. Me hicieron muchas pruebas en el Hospital Infantil, pero nadie lograba entender lo que me pasaba hasta que me hicieron análisis de sangre y pruebas genéticas. Entonces descubrí que tenía síndrome de Rett.

Cuando lo supe, tuve mucho miedo. Pero ahora, cuando no puedo hacer algo o miro demasiado, sé que no es mi culpa, sino que es por mi Rett. Le dije a mamá que tenía mucho miedo de jugar con otros por si les contagiaba lo que yo tenía. Pero ahora sé que no se lo puedo pasar a nadie.

Sé que para otras chicas es muy difícil hacer cosas. Sus padres deben de tener mucho miedo también. Pero no es su culpa, y yo sé que no es mi culpa que mire fijamente o que mis manos no funcionen bien. Y que dé golpecitos o que mi boca no funcione bien, y me cueste masticar algunas cosas o que se me salga la comida de la boca. Mi mamá siempre está encima de mí por eso.

Tengo mucha suerte porque aún puedo hablar, caminar, moverme, jugar baloncesto, salir con mis amigos, ir a clases de teatro, bailar, ir a conciertos, ir a mi trabajo que se llama... y viajar con mi familia. Me encanta jugar con mi asistente de apoyo durante el taller de la cocina y en el entrenamiento personal, y me encanta mi voluntaria en el mi hogar asistido.

Bueno, en mi corazón desearía no tener el síndrome de Rett, pero sé que he hecho muchos buenos amigos. Y que hay mucha gente tratando de encontrar una solución. Gracias.”



¡Hasta el próximo congreso!

Para cerrar este informe sobre el Congreso Mundial del Síndrome de Rett, nos complace anunciar la incorporación de un nuevo símbolo que representará nuestro compromiso y unidad en futuras ediciones. A partir de ahora, cada congreso pasará un "testigo" muy especial: una rosa de metal, creada por un talentoso artista argentino. Esta rosa fue presentada por Fabián, el representante de la Asociación Argentina, y tiene un profundo significado.

La rosa está fabricada con metal proveniente de balas de armas, simbolizando cómo algo que inicialmente fue destructivo puede transformarse en algo hermoso y lleno de esperanza. Este nuevo símbolo refleja nuestra determinación de convertir los desafíos en oportunidades, y las adversidades en belleza y fortaleza.

Agradecemos a todos los participantes por su dedicación y compromiso, y esperamos que este nuevo símbolo inspire a todos a seguir trabajando juntos por el bienestar y el avance en la investigación y tratamiento del Síndrome de Rett.

