



ORIGINAL

## Trastornos nutricionales y gastrointestinales en el síndrome de Rett: importancia de la intervención temprana

C. Prior<sup>a</sup>, A. Nunes<sup>a</sup>, M. Rios<sup>a</sup>, J. Sequeiros<sup>b,c</sup>, P. Maciel<sup>d</sup>, L. Gomes<sup>a</sup> y T. Temudo<sup>e,\*</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Pediatria, Hospital de Santo António, Porto, Portugal

<sup>b</sup>ICBAS, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>c</sup>UnIGENE, IBMC, Porto, Portugal

<sup>d</sup>Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), Escola de Ciências da Saúde, Universidade Minho, Braga, Portugal

<sup>e</sup>Unidade de Neuropediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Santo António, Porto, Portugal

Recibido el 26 de noviembre de 2008; aceptado el 3 de febrero de 2009

Disponibile en Internet el 7 de mayo de 2009

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de Rett;  
Crecimiento;  
Nutrición;  
Trastornos  
gastrointestinales

### Resumen

**Objetivos:** Las dificultades alimentarias y los trastornos digestivos son frecuentes en pacientes con enfermedades neurológicas, como el síndrome de Rett (SR). Pueden alterar el crecimiento y ocasionar malnutrición. El objetivo del presente estudio fue caracterizar el estado nutricional y gastrointestinal de un grupo de niñas con SR y evaluar los beneficios de la intervención clínica.

**Pacientes y métodos:** Sobre la base de un protocolo previamente diseñado, los autores procedieron a la evaluación nutricional y gastrointestinal de 25 niñas con SR con mutación identificada del gen *MECP2*. Se realizó una intervención individualizada y posteriormente se revaluaron 7 pacientes.

**Resultados:** Se identificaron dificultades alimentarias en 11 pacientes (44%) y solamente una paciente era parcialmente independiente para la autoalimentación. El índice de masa corporal (IMC) fue inferior al P5 en el 40% de las pacientes. Los principales trastornos gastrointestinales fueron el estreñimiento (75%) y el reflujo gastroesofágico (RGE) (32%). La anemia ferropénica se identificó en el 12% de las pacientes y la deficiencia en hierro y ferritina fue baja en otro 12%. El 44% de las pacientes presentó hipocalcemia. Después de la intervención, todas las niñas revaluadas obtuvieron una mejoría del IMC, del estreñimiento y de los síntomas del RGE.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [teresatemudo@hotmail.com](mailto:teresatemudo@hotmail.com) (T. Temudo).

**KEYWORDS**

Rett syndrome;  
Growth;  
Nutrition;  
Gastrointestinal  
disturbances

**Conclusiones:** El tratamiento de los pacientes con SR necesita un equipo multidisciplinario que debe incluir a gastroenterólogos y a nutricionistas. La identificación precoz de trastornos nutricionales y digestivos y su tratamiento individualizado contribuyen a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

---

### Nutrition and gastrointestinal disorders in Rett syndrome: Importance of early intervention

**Abstract**

**Objectives:** Feeding difficulties and digestive disturbances are common in patients with neurological disorders, particularly Rett syndrome. They may compromise weight and growth, often leading to malnutrition. The aim of the present study was to characterize the nutritional and gastrointestinal status of a group of children with Rett syndrome and to evaluate the benefits of clinical intervention.

**Patients and methods:** Based on a previously designed protocol, the authors performed gastrointestinal and nutritional assessment of 25 girls with Rett syndrome with identified *MECP2* mutation. Intervention was performed individually and a subsequent evaluation involved 7 patients.

**Results:** Feeding problems were present in 11 patients (44%), and only one had partial self-feeding ability. Body mass index (BMI) was under the 5th percentile in 40%. Constipation (75%) and gastroesophageal reflux (32%) were the main gastrointestinal problems. Iron deficient anemia was present in 12% and iron deficiency/low ferritin in another 12%. Hypocalcemia occurred in 44%. After therapeutic intervention all the girls re-evaluated showed improvements in BMI, constipation and gastroesophageal reflux symptoms.

**Conclusions:** Management of patients with Rett syndrome requires a multidisciplinary team that should include Gastroenterologists. Individually tailored feeding strategies are essential to provide adequate nutrition. Early identification of nutritional and gastrointestinal disturbances and their proper management contribute to the improvement in the quality of life of these patients.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

---

**Introducción**

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno del neurodesarrollo definido clínicamente mediante criterios establecidos en 1988 por el Rett Syndrome Criteria Work Group y revisados en 2002<sup>1,2</sup>. Su etiología se identificó en 1999 tras la identificación de mutaciones del gen *MECP2*, codificador de la proteína 2 de fijación de la metil-citosinaguanosina, localizado en el Xq28<sup>3</sup>. Desde entonces, los pacientes que cumplen los criterios revisados de diagnóstico pueden dividirse en 2 grupos: aquellos pacientes con SR con una mutación del gen *MECP2* (SR<sup>m</sup>) y aquellos pacientes con SR sin una mutación identificada (SR<sup>0</sup>).

Se han publicado varios estudios relativos a las alteraciones nutricionales y gastrointestinales en pacientes con SR independientemente de la identificación de una mutación del gen *MECP2*<sup>4-20</sup>. En este trabajo, los pacientes incluidos en esas publicaciones se designarán como pacientes con SR (incluidos, por tanto, pacientes con SR<sup>m</sup> y SR<sup>0</sup>).

Se han descrito trastornos nutricionales y gastrointestinales en aproximadamente el 80% de los pacientes con SR.

Su gravedad suele ser paralela a la de la afectación neurológica y puede conducir a malnutrición, fallo de medro, caquexia y hasta la muerte<sup>4,7,11,14,21</sup>. Son varios los factores que pueden estar en el origen de los trastornos digestivos, y su fisiopatología aún no se ha esclarecido. Típicamente, los pacientes pierden la capacidad de autoalimentación cuando se presentan las estereotipias manuales y cuando la función praxica de las manos desaparece.

Son frecuentes los trastornos de la masticación y de la deglución (posiblemente relacionados con la disminución de los movimientos voluntarios de la lengua media y posterior), los movimientos involuntarios de la lengua, el paso rápido de los alimentos de la boca a la faringe y el retraso de la fase orofaríngea de la deglución; todo esto conduce a una disfunción orofaríngea grave<sup>11,15</sup>. Estos trastornos parecen ser más frecuentes con los alimentos líquidos, como se observa en los pacientes afectados de parálisis cerebral infantil<sup>14</sup>. Los trastornos de la masticación y de la deglución, asociados a un tono oral anormal y a una disfunción gastroesofágica, contribuyen al atragantamiento, a la disfagia y al reflujo gastroesofágico (RGE) que se presentan

comúnmente en el SR. Por otra parte, en particular ante la presencia de las irregularidades respiratorias frecuentemente observadas en el SR, los trastornos digestivos representan un riesgo considerable de aspiración y de infecciones respiratorias<sup>11,12</sup>.

El estreñimiento es el trastorno gastrointestinal más común del SR, y ocurre en hasta el 85% de los pacientes<sup>15,16</sup>. Su etiología es multifactorial y se relaciona con alteraciones del tono muscular, actividad física disminuida, factores dietéticos y algunos factores terapéuticos.

Aunque la prevalencia de RGE en pacientes con SR no se ha establecido claramente, es uno de los problemas comúnmente referidos<sup>8,14,15,19</sup>.

El fallo de medro y los trastornos nutricionales se han relacionado con ingesta reducida, saldo energético negativo y enfermedad gastrointestinal, todos frecuentes en el SR<sup>9,13</sup>.

El objetivo del presente estudio es la caracterización de los trastornos nutricionales y gastrointestinales en un grupo de pacientes con SR y la evaluación del efecto de medidas preventivas y terapéuticas.

## Material y métodos

Se realizó una evaluación nutricional y gastrointestinal en un grupo de 25 pacientes con SR<sup>m</sup>.

La misma neuropediatra (T. Temudo) había observado y filmado previamente a todas las pacientes que habían completado un protocolo previamente diseñado. Se analizaron muestras de sangre de las pacientes y de sus progenitores: se extrajo el ácido desoxirribonucleico genómico con el uso del Puregene DNA isolation kit (Gentra, Minneapolis, MN, EE. UU.). La región codificadora y los límites exon-intron del gen *MECP2* se amplificaron por PCR (*polymerase chain reaction* 'reacción en cadena de la polimerasa') y se secuenciaron. Se utilizó el método RD-PCR (PCR de dosificación robusta) como se ha descrito previamente para la identificación de reordenamientos grandes en el gen *MECP2*<sup>22</sup>. Los cebadores y las condiciones de la PCR están disponibles si se solicitan.

Se han clasificado y agrupado las mutaciones del gen *MECP2* para su análisis de acuerdo con lo siguiente: a) tipo de alteración de la secuencia: *missense* (cambio de sentido) o truncante (incluido *nonsense* [sin sentido] y *frameshift* [de cambio de fase o pauta de lectura], pero también grandes deleciones) y b) ubicación de la mutación (dominio afectado): dominio de represión transcripcional y dominio de ligación metil-CpG.

La evaluación clínica de las pacientes se basó en un protocolo previamente diseñado. Las pacientes se clasificaron respecto a la progresión de la enfermedad de acuerdo con el sistema de puntuación de Pineda que incluye datos clínicos actuales y anteriores —edad de inicio, microcefalia, sentarse sin apoyo, deambulación, lenguaje, epilepsia, función respiratoria, uso de las manos e inicio de estereotipias— y a cada uno de éstos se le atribuye una puntuación de gravedad creciente<sup>2,23,24</sup>. Se documentaron los signos de malnutrición y de dismotilidad digestiva en el examen físico. Se evaluaron las medidas antropométricas —peso, talla e índice de masa corporal (IMC)— y se compararon con las

tablas del CDC (Centers for Disease Control 'Centros para el Control de las Enfermedades')<sup>25</sup>.

El RGE se diagnosticó sobre la base de los síntomas clínicos y con pHmetría cuando los síntomas no eran claros. El estreñimiento se definió de acuerdo con los criterios de Roma III<sup>26,27</sup>. Se consideraron dificultades alimentarias un tiempo de alimentación prolongado (superior a 30 min), la incapacidad para la autoalimentación y la presencia de comportamientos anormales a la hora de las comidas, como tos o atragantamiento.

Las investigaciones de laboratorio incluyeron hemograma completo, perfil de hierro (Fe) y de lípidos, aminotransferasas, proteínas, albúmina del suero, función renal, sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl), calcio (Ca), fósforo, vitaminas D y B12, y ácido fólico.

Se estableció un plan terapéutico individualizado con atención a los problemas nutricionales y digestivos identificados sobre la base de la ingesta alimentaria que comunicaron los padres y de la evaluación clínica y de laboratorio. La ingesta calórica se incrementó a través de ajustes en los alimentos, por ejemplo en su contenido lipídico, y con el suplemento con dextrinomaltosa. Se evaluó la capacidad de autoalimentación y la función oro motriz (masticación y deglución), en función de ésta se ajustaron la consistencia, la textura de los alimentos, la posición y el apoyo de la cabeza y del cuello durante las comidas, y se propusieron métodos alternativos de alimentación.

Las pacientes se reevaluaron en un intervalo de 3 meses. Los datos se recogieron en el Epi Info<sup>TM</sup> (versión 3.4.1 CDC, Atlanta, EE. UU.) y se analizaron con la prueba exacta de Fisher mediante el programa SPSS 12.0 para Windows (rel. 09-08-2003, Chicago, SPSS Inc.).

El Comité de Ética del hospital aprobó el protocolo. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres para recoger la sangre y para tomar y usar vídeos y fotografías.

## Resultados

Se evaluó a 25 pacientes de sexo femenino con SR (tabla 1). La mediana de edad en la primera evaluación fue de 7,4 años (media de 8,4, rango de 2 a 17,8). El 56% de las niñas tenía epilepsia y había recibido tratamiento con uno o más de los siguientes antiepilépticos: ácido valproico, carbamazepina y lamotrigina.

Se identificaron dificultades alimentarias en la masticación y la deglución, así como regurgitación nasal y oral en el 44% de las pacientes. Estos problemas se observaron en diferentes edades, desde el período neonatal hasta la edad de 14 años (mediana de 24,0 meses, media de 38,2 meses). Se recomendó el fraccionamiento de los alimentos, la disminución del tiempo de las comidas y evitar alimentos masticables que se sustituyeron por papillas. Sólo una paciente (caso 10) tenía capacidad de autoalimentación, aunque solamente parcial.

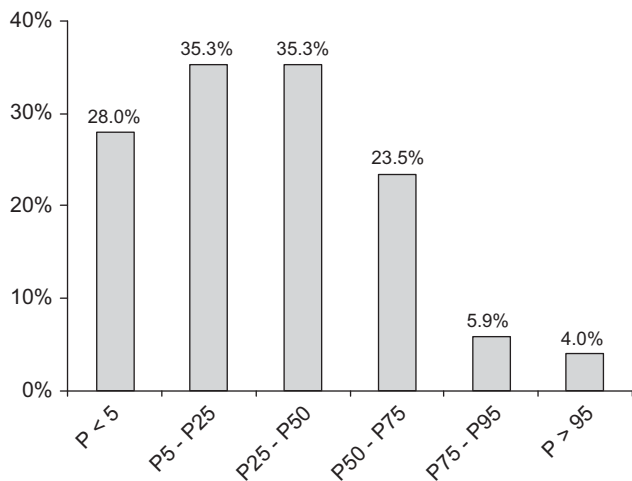
El 56% de las pacientes tenía el peso en el rango normal (P5–P95), el 40% estaba por debajo del P5 y el 1% estaba por encima del P95. El marcador Z para el peso osciló entre -6,77 y 1,7 (mediana de -1,1). En el 32% de las pacientes la estatura estaba por debajo del P5 y en el 64% de las pacientes estaba entre el P5 y el P95. La estatura de una paciente (caso 17) estaba por encima del P95, lo que

**Tabla 1** Resumen de las características de las pacientes

Paciente, n	Edad (años)	Estadio	Marcador	Mutación	Tipo de mutación	Marcha	Escoliosis	Epilepsia	Autoalimentación	Dificultades alimentarias	P del IMC	Marcador Z del IMC	Estreñimiento	RGE
1	7,4	III	9	R306C	Missense	Sí	Sí	Sí	No	No	94,38	1,59	Sí	No
2	5,6	II	9	R294X	Truncante	Sí	Sí	Sí	No	No	9,06	-1,34	Sí	No
3	11,2	IV A	13	R294X	Truncante	No	Sí	Sí	No	Sí	0,65	-2,48	Sí	Sí
4	9,9	III	9	R168X	Truncante	Sí	No	No	No	Sí	0,04	-3,32	Sí	No
5	17,0	IV A	15	K39fsX43	Truncante	No	Sí	Sí	No	Sí	3,00	-1,88	Sí	Sí
6	10,2	III	7	T158M	Missense	Sí	Sí	No	No	No	0,82	-2,40	Sí	No
7	4,3	III	11	R294X	Truncante	Sí	No	Sí	No	No	10,54	-1,25	No	No
8	6,0	III	18	R168X	Truncante	No	Sí	Sí	No	Sí	5,49	-1,60	Sí	Sí
9	8,9	III	4	R133C	Missense	Sí	No	No	No	Sí	0,00	-5,36	Sí	No
10	7,9	III	11	T158M	Missense	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	97,07	1,89	Sí	No
11	2,0	II	10	R270X	Truncante	Sí	No	No	No	No	28,13	-0,58	Sí	No
12	7,4	III	14	T158M	Missense	Sí	Sí	Sí	No	Sí	62,11	0,31	No	Sí
13	7,3	III	15	R106W	Missense	No	Sí	Sí	No	Sí	62,75	0,33	Sí	Sí
14	16,3	IV B	17	Delección de todo el gen	Truncante	No	Sí	No	No	No	12,99	-1,13	Sí	No
15	7,2	III	14	Delección l de exones 3 y 4	Truncante	Sí	Sí	Sí	No	No	4,82	-1,66	No	Sí
16	2,4	III	14	S113P; P251P	Missense	No	Sí	Sí	No	No	48,70	-0,03	Sí	No
17	2,4	III	15	R168X	Truncante	No	No	No	No	No	1,46	-2,18	Sí	No
18	4,2	III	6	R306H	Missense	Sí	No	No	No	No	48,01	-0,05	Sí	No
19	17,8	IV B	16	R168X	Truncante	No	Sí	Sí	No	No	30,82	-0,50	Sí	No
20	6,4	III	13	V300fsX318	Truncante	Sí	No	No	No	No	20,09	-0,84	Sí	No
21	13,9	IV B	17	P322A	Missense	Sí	Sí	No	No	Sí	29,33	-0,54	Sí	Sí
22	3,1	III	13	T158M	Missense	No	No	No	No	No	14,53	-1,06	Sí	No
23	12,3	III	11	R133C	Missense	No	Sí	Sí	No	No	48,73	-0,03	No	No
24	4,5	III	8	R294X	Truncante	Sí	No	Sí	No	Sí	71,97	0,58	No	No
25	4,8	III	9	R133C	Missense	No	No	No	No	Sí	60,31	0,26	No	Sí

IMC: índice de masa corporal; RGE: reflujo gastroesofágico.

corresponde a una desviación estándar de +3,15. El IMC se encontraba en el rango normal en el 68% de las pacientes y por debajo del P5 en el 28% de las pacientes (fig. 1). El marcador Z del IMC (fig. 2) osciló entre -5,36 y 1,9 (mediana de -0,8, media de -0,9).



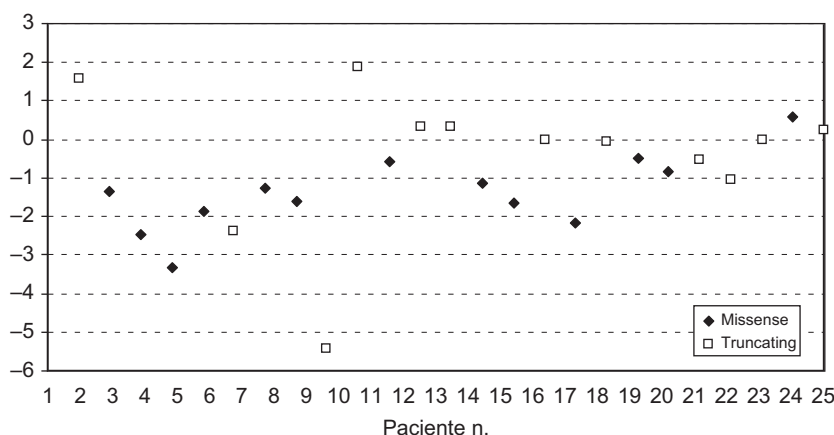
**Figura 1** P de distribución del índice de masa corporal en 25 pacientes con síndrome de Rett.

Siete pacientes se evaluaron más de una vez (tabla 2). En todas se observó una mejoría del estado nutricional, como lo demuestra una desviación positiva del marcador Z del IMC (rango de 0,43 [caso 21] a 1,96 [caso 8]).

No se encontró correlación entre un IMC bajo o su marcador Z y el estadio o la gravedad de la enfermedad y el tipo de mutación (*missense* frente a *truncante*) (tabla 3).

El estreñimiento fue el problema gastrointestinal más común, y ocurrió en el 76% de las pacientes. No hubo correlación entre él y la independencia para deambular, la escoliosis, la epilepsia, el marcador de gravedad de la enfermedad o el tipo de mutación. La mayoría de las pacientes con estreñimiento (84,2%) se había medicado anteriormente para este problema con dieta rica en fibras, lactulosa y enemas, pero el cumplimiento había sido deficiente. Se reforzaron las medidas y se subrayó la necesidad de una dieta rica en fibras y líquidos. Se prescribió lactulosa a todas las pacientes. En el 68,8%, debido a la gravedad del estreñimiento, se prescribió un curso inicial de 3 días de bisacodilo. En la reevaluación se observó una mejoría en todas las pacientes, reflejada en una mayor frecuencia de defecación y de heces más blandas.

Los síntomas de RGE estaban presentes en el 32% de las pacientes. A 2 niñas (casos 8 y 11), con síntomas no claros, se les realizó una monitorización del pH esofágico durante 24 h. A todas se les recomendó un abordaje conservador y a



**Figura 2** Distribución del marcador Z del índice de masa corporal de acuerdo con el tipo de mutación.

**Tabla 2** Evolución de las pacientes reevaluadas

Paciente, n	Edad (años)	Estadio	Tipo de mutación	Evolución del marcador Z del IMC*	Mejoría del estreñimiento	Mejoría del RGE
2	5,6	II	Truncante	1,47	Sí	NA
6	10,2	III	Missense	0,60	Sí	NA
7	4,3	III	Truncante	0,67	NA	NA
8	6,0	III	Truncante	1,96	Sí	Sí
9	8,9	III	Missense	0,87	Sí	NA
21	13,9	IVB	Missense	0,43	Sí	Sí
22	3,1	III	Missense	1,05	Sí	NA

IMC: índice de masa corporal; NA: no aplicable; RGE: reflujo gastroesofágico.

\*Marcador Z del índice de masa corporal (IMC) en la 2.ª evaluación *minus* marcador Z del IMC en la 1.ª evaluación.

**Tabla 3** Enfermedad digestiva y tipo de mutación

	<i>Missense</i> (n = 12)	Truncante (n = 13)	p
Dificultades alimentarias	6	5	0,085
RGE	4	4	0,999
Estreñimiento	9	10	0,999

RGE: reflujo gastroesofágico.

aquéllas a las que les realizó pHmetría se las trató con metoclopramida. Ambas se revaluaron y mostraron mejoría clínica. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la puntuación de gravedad de la enfermedad y la presencia de RGE ( $p = 0,02$ ).

No se encontró correlación entre las dificultades alimentarias, el estreñimiento o el RGE y el tipo de mutación.

Tres pacientes (12%) (casos 12, 20 y 21) tenían anemia ferropénica y otras 3 pacientes (12%) (casos 11, 16 y 18) tenían valores bajos de Fe y ferritina. Su percentil de IMC osciló entre 20,1 y 62,1. Se prescribió Fe a todas ellas, pero el control no se ha realizado todavía.

En el 100% de las pacientes, los valores de creatinina se encontraban por debajo de los límites normales.

Hubo desequilibrios en el metabolismo fosfocálcico en 16 pacientes (64%): hipocalcemia en 11 pacientes, hipofosfatemia en 5 pacientes e hiperfosfatemia en 4 pacientes. La vitamina D estaba por debajo de la normalidad en 5 pacientes (20%). De éstas, 3 tenían también hipocalcemia y una tenía hipofosfatemia.

La mayoría de las niñas tenía un perfil lipídico normal. Tres pacientes (casos 3, 16 y 25) tenían valores elevados de colesterol total, todos asociados a colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, también aumentado. Otra niña (caso 5), aunque con colesterol total normal, tenía valores de lipoproteínas de baja densidad elevados y de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad bajos. Otras 5 pacientes (casos 1, 7, 11, 18 y 22) tenían valores bajos de lipoproteínas de alta densidad con los otros parámetros lipídicos normales.

Los valores plasmáticos de ácido fólico así como los de urea, de Na, de Cl y de K fueron normales.

## Discusión

Se han publicado varios estudios acerca de los trastornos nutricionales y gastrointestinales en pacientes con SR pero, de acuerdo con el conocimiento de los autores de este trabajo, éste es el primero en el que se incluyen sólo pacientes con mutaciones identificadas del gen *MECP2*.

Ninguna de las pacientes tenía autonomía alimentaria completa. Curiosamente, la única niña con alguna capacidad de autoalimentación (caso 10), aunque se encontraba en el estadio III de enfermedad, como la mayoría de las pacientes, era portadora de una mutación R133C y tenía una puntuación de gravedad de enfermedad más baja. Parece que las capacidades manuales son más dependientes de la puntuación de gravedad que del estadio de la enfermedad.

El porcentaje de pacientes con IMC inferior al P5 fue menor que lo anteriormente descrito en pacientes con SR<sup>4,11,13,15,28</sup>. Esto podría tener relación con la tendencia actual hacia un diagnóstico precoz y, en consecuencia, hacia una terapéutica temprana con un abordaje cultural particular de la familia hacia la ingesta alimentaria de sus hijos. La dieta mediterránea equilibrada también podría haber contribuido para un mejor estado nutricional de las pacientes en comparación con otras series. Sin embargo, no se puede excluir un cierto grado de sobrestimación del IMC atribuible a la presencia de escoliosis (en el 60% de las pacientes), con la consecuente infraestimación de la talla.

En todos las pacientes con una segunda evaluación, se ha observado una mejoría del estado nutricional. Aunque las necesidades nutricionales sigan siendo un tema controvertido, la orientación nutricional y la corrección de la postura durante las comidas ha contribuido, probablemente, a la mejoría de las pacientes<sup>4,8,13</sup>.

El estreñimiento fue la disfunción gastrointestinal más común, en una proporción similar a series previas<sup>11,15</sup>. Sin embargo, su etiología todavía no se ha establecido claramente. Deguchi et al consideraron normal la expresión intestinal del gen *MECP2* en niñas con SR, por tanto, es poco probable que pueda contribuir a este síntoma<sup>17</sup>. Las medidas aconsejadas y el tratamiento farmacológico también han sido valiosos en esta materia, con mejoría de todas las niñas reevaluadas.

En este estudio, el porcentaje de niñas con síntomas indicativos de RGE fue similar al anteriormente descrito<sup>14,19</sup>. Es posible que el RGE pueda haber sido infraestimado debido a la incapacidad de queja por las pacientes. El RGE se debe investigar activamente en todas las pacientes, especialmente en aquéllas con falla de medro. Las 2 niñas de este trabajo con RGE comprobado y con necesidad de tratamiento farmacológico tuvieron mejorías en la reevaluación. Sin embargo, la pesquisa de RGE sólo se realizó ante la presencia de síntomas indicativos, ya que estos estudios son de difícil ejecución en pacientes que no cooperan.

La inexistencia de una diferencia estadísticamente significativa entre la enfermedad gastrointestinal, el bajo IMC o su marcador Z y el tipo de mutación (*missense* frente a truncante) podría deberse a la pequeña dimensión de la muestra. En otro estudio con un número mayor de pacientes ( $n = 60$ : 28 *missense* frente 32 truncante), se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el peso y la altura por debajo del P5 y del tipo de mutación<sup>29</sup>. Además, en un trabajo reciente, Oddy et al sugirieron que el genotipo tiene una influencia sobre el crecimiento en pacientes con SR<sup>20</sup>.

La presencia de anemia ferropénica o de bajos valores de Fe y de ferritina no se correlacionó con dificultades alimentarias o con un IMC bajo, lo que subrayó la importancia de buscar estas alteraciones, incluso en ausencia de malnutrición o signos clínicos de anemia o de deficiencia de Fe.

Todas las niñas tenían valores bajos de creatinina para su edad, lo que en algunas podría deberse a la disminución de su masa muscular.

Más de la mitad de las pacientes tenía un metabolismo fosfocálcico anormal, por lo que necesitaría un estudio más detallado. Los pacientes con SR tienen una mineralización ósea deficiente, lo mismo comparados con otros grupos de

discapacitados, como aquéllos afectados de parálisis cerebral infantil<sup>30</sup>. La osteopenia parece ser independiente del estado nutricional; lo mismo ocurre ante una ingesta calórica normal, de Ca y de vitamina D. Los resultados de los estudios sobre el efecto de los fármacos antiepilépticos y el estado del contenido mineral óseo han sido contradictorios<sup>20,31,32</sup>. La fisiopatología de la osteopenia en el SR aún no se ha establecido, pero puede ser la causante de una anomalía metabólica o neuroendocrina que influya en la mineralización ósea o que aumente su reabsorción, posiblemente bajo la influencia del gen *MECP2*<sup>20,30,33,34</sup>. De todos modos, cualquiera que sea el mecanismo, los trabajos anteriores son unánimes en señalar la importancia de una intervención en este campo, con vista a la prevención de la osteoporosis y de fracturas espontáneas, que pueden ser difíciles de diagnosticar en esta población no verbal y con retraso mental<sup>10,20,33</sup>. El estudio de las pacientes con densitometría ósea se encuentra actualmente en curso.

El perfil lipídico fue anormal en el 36% de las pacientes. Son necesarios más estudios con determinaciones seriadas del perfil lipídico de las pacientes y de sus padres para aclarar mejor estos trastornos.

Se han propuesto varias estrategias para el abordaje nutricional y digestivo de los pacientes con SR, como alimentos calóricos, dieta cetogénica, suplementos vitamínicos, alimentación por sonda, funduplicatura y gastrostomía<sup>4-6,11,14,15</sup>. Los autores de este artículo creen que la opción adoptada deberá ajustarse a las necesidades individuales de acuerdo con el carácter progresivo de la enfermedad.

El tratamiento del SR requiere un equipo multidisciplinario que debe incluir un gastroenterólogo pediátrico y un nutricionista. En este estudio, aunque sólo unas pocas pacientes se hayan revaluado, todas han mejorado su estado nutricional y gastrointestinal. Los médicos deben tener en cuenta estos aspectos y aconsejar a los padres prestar atención a posibles alteraciones alimentarias o digestivas y deben instruirlos en los signos de alerta. Esta estrategia permitirá un diagnóstico precoz y un tratamiento individualizado, que sin duda contribuirá a una mejor calidad de vida de los pacientes con SR<sup>17</sup>.

## Bibliografía

1. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol*. 1988;23:425-8.
2. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6:293-7.
3. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methylCpG-binding protein 2. *Nat Genet*. 1999;23:185-8.
4. Rice MA, Haas RH. The nutritional aspects of Rett syndrome. *J Child Neurol*. 1988;3:35-42.
5. Haas RH, Rice MA, Trauner DA, Merritt TA. Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *Am J Med Genet Suppl*. 1986;25:225-46.
6. Misliwetz J, Depastas G. Forensic problems in Rett syndrome. *Brain Dev*. 1985;7:326-8.
7. Thommessen M, Kase BF, Heiberg A. Growth and nutrition in 10 girls with Rett syndrome. *Acta Paediatr*. 1992;81:686-90.
8. Motil KJ, Schultz RJ, Brown B, Glaze DG, Percy AK. Altered energy balance may account for growth failure in Rett syndrome. *J Child Neurol*. 1994;9:315-9.
9. Budden SS. Management of Rett syndrome: A ten year experience. *Neuropediatrics*. 1995;26:75-7.
10. Morton RE, Bonas R, Minford J, Kerr A, Ellis RE. Feeding ability in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:331-5.
11. Morton RE, Bonas R, Minford J, Tarrant SC, Ellis RE. Respiration patterns during feeding in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:607-13.
12. Motil KJ, Schultz RJ, Wong WW, Glaze DG. Increased energy expenditure associated with repetitive involuntary movement does not contribute to growth failure in girls with Rett syndrome. *J Pediatr*. 1998;132:228-33.
13. Motil KJ, Schultz RJ, Browning K, Trautwein L, Glaze DG. Oropharyngeal dysfunction and gastroesophageal dysmotility are present in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29:31-7.
14. Reilly S, Cass H. Growth and nutrition in Rett syndrome. *Disabil Rehabil*. 2001;23:118-28.
15. Garipey CE. Intestinal motility disorders and development of the enteric nervous system. *Pediatr Res*. 2001;49:605-13.
16. Deguchi K, Reyes C, Chakraborty S, Antalfy B, Glaze D, Armstrong D. Substance P immunoreactivity in the enteric nervous system in Rett syndrome. *Brain Dev*. 2001;23:5127-32.
17. Liebhaber GM, Riemann E, Baumeister FA. Ketogenic diet in Rett syndrome. *J Child Neurol*. 2003;18:74-5.
18. Morton R. Feeding in Rett syndrome. En: Kerr A, Engerström I, editors. *Rett disorder and the developing brain*. Oxford University Press; 2005. p. 257-8.
19. Motil K, Schultz R, Glaze D, Armstrong D. Oropharyngeal dysfunction and upper gastrointestinal dysmotility, a reflection of disturbances in the autonomic nervous system in Rett syndrome. En: Kerr A, Engerström I, editors. *Rett disorder and the developing brain*. Oxford University Press; 2005. p. 259-62.
20. Oddy WH, Webb KG, Baikie G, Thompson SM, Reilly S, Fyfe SD, et al. Feeding experiences and growth status in a Rett syndrome population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:582-90.
21. Schultz RJ, Glaze DG, Motil KJ, Armstrong DD, del Junco DJ, Hubbard CR, et al. The pattern of growth failure in Rett syndrome. *Am J Dis Child*. 1993;147:633-7.
22. Robertson L, Hall SE, Jacoby P, Ellaway C, De Klerk N, Leonard H. The association between behavior and genotype in Rett syndrome using the Australian Rett Syndrome Database. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141:177-83.
23. Hagberg B, Witt-Engerström I, Opitz J, Reynolds J. Rett syndrome: A suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet Suppl*. 1986;25:47-59.
24. Monrós E, Armstrong J, Aibar E, Poo P, Canós I, Pineda M. Rett syndrome in Spain: Mutation analysis and clinical correlations. *Brain Dev*. 2001;23:S251-3.
25. Kuczmariski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000;314:1-27.
26. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130:1527-37.
27. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiou J. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130:1519-26.
28. Holm VA. Physical growth and development in patients with Rett syndrome. *Am J Med Genet Suppl*. 1986;25:119-26.
29. Temudo T, Santos M, Ramos E, Dias K, Vieira J, Moreira A, et al. Rett syndrome and Rett disorder: An attempt to redefine phenotypes. Submitted to *Annals of Neurology*.
30. Haas RH, Dixon SD, Sartoris DJ, Hennessy MJ. Osteopenia in Rett syndrome. *J Pediatr*. 1997;131:771-4.

31. Leonard H, Thomson MR, Glasson EJ, Fyfe S, Leonard S, Bower C, et al. A population-based approach to the investigation of osteopenia in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:323–8.
32. Cepollaro C, Gonnelli S, Bruni D, Pacini S, Martini S, Franci MB, et al. Dual X-ray absorptiometry and bone ultrasonography in patients with Rett syndrome. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:259–62.
33. Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meissner A, West AE, Griffith EC, et al. Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Science.* 2003;302:885–9.
34. Motil KJ, Schultz RJ, Browning K, Abrams S, Ellis KJ, Glaze DG. Fractional calcium absorption is increased in girls with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:419–26.