

# Estudio del síndrome de Rett en la población española

M. Pineda<sup>a</sup>, A. Aracil<sup>a</sup>, A. Vernet<sup>a</sup>, M. Espada<sup>b</sup>, E. Cobo<sup>b</sup>, R. Arteaga, J. Artigas, C. Barrionuevo, L. Bautista-González, R. Berenguer-Molla, J. Caballero, J. Cabrera, J. Campistol, J. Campos, C. Casas-Fernández, M. Castelló, M. Castro-Gago, P. Castroviejo, J. Colomer, P. Delgado, R. Domingo, A. Domínguez-Jiménez, E. Fernández-Álvarez, J. García-Aymerich, A. García-Campillo, A. García-Pérez, J. Jover, V. Hernández, J.L. Herranz, M. Herrera, D. Mora, F. Mulas, J. Narbona, M. Nieto, T. Lartigau, V. López-Martín, J. López-Pisón, I. Lorente, A. Ortiz, R. Palencia, P. Poo, J. Prats, C. Puche-Mira, C. Rayo, C. Rodríguez-Barrionuevo, T. Rodríguez-Costa, M. Roig, S. Sánchez-Valiente, A. Sans, J. Santos-Borbujo, F.X. Sanmartí, J. García-Tena, A. Uganda, R. Vidal

## A STUDY OF RETT SYNDROME IN THE SPANISH POPULATION

**Summary.** Introduction and objective. *Rett syndrome* was described in 1966 and became known through the English medical literature in 1983. There are typical and atypical forms. The objective of this study was to record the cases diagnosed in Spain and discover their clinical characteristics in order to describe its phenotype and geographical distribution. Patients and methods. We know of 207 cases and have obtained the records of 168 of these patients. A protocol and data collection programme has been developed giving the criteria for inclusion, and data which support or exclude this. Data collection was by post and the data for identification were the date of birth and the initials of the name and two surnames. With these variables, double-registering of patients was almost impossible. A statistical study with descriptive analysis and a study of continuous and alternating variables was immediately done. Results and conclusion. The results gave the main characteristics, the differences between typical and atypical cases and a comparative study of variables. It has given clinical data which may be useful for prognosis of the condition in the future [REV NEUROL 1999; 28: 105-9].

**Key words.** Continuous variables. Descriptive statistics. Independent variables. Log-linear. Phenotype. Rett syndrome. Spanish population. Statistical study.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Rett (SR) fue descrito inicialmente por Andreas Rett en 1966, presentándose posteriormente su descripción clínica detallada en la reunión de la Federación Europea de Neuropediatría celebrada en Norwicherhout (Holanda) en 1982, y su publicación en la literatura médica de lengua inglesa en 1983 [1].

Cuando un síndrome tiene unas características clínicas bien definidas como sucede en el SR desde 1988 [2], es de gran importancia realizar los estudios epidemiológicos del país en los que se encuentran estas enfermedades, para poder llegar a conocer sus variedades clínicas, su diferente expresión fenotípica y, en un futuro, poder realizar la relación genotipo-fenotipo. En nuestro país no existe un registro nacional etiológico del retraso mental, ni tampoco del SR.

Los estudios epidemiológicos del SR realizados en diferentes países nos dan una prevalencia de entre 1/12.000 (0,65/10.000) a 1/15.000 (0,41/10.000) [3]. En estos últimos años, en nuestra población se conocían alrededor de unos 40 casos, gracias a las

publicaciones, comunicaciones médicas científicas y a las asociaciones de padres con hijas afectas de SR valenciana, catalana y andaluza.

El objetivo de nuestro estudio ha sido, en primer lugar, definir el perfil del SR, tanto en los casos típicos como en los atípicos [3,4]; detectar las características de las pacientes de nuestro estudio, que podrían ayudar a identificar nuevos casos de SR, y conocer la distribución en España de la enfermedad mediante los casos diagnosticados. A continuación, realizar un estudio estadístico con relaciones entre variables para observar la influencia de unas y otras [5]. Y, finalmente, conocer el intervalo en el que pueden estar los parámetros poblacionales [6].

## PACIENTES Y MÉTODOS

En primer lugar realizamos un protocolo con preguntas abiertas (se limita a contestar una unidad de referencia, p. ej. la fecha de nacimiento) y cerradas (en las que se puede elegir una o varias respuestas definidas). Los protocolos fueron estandarizados para la recogida de datos y se tuvo en cuenta el efecto de colocación así como el de prestigio de las preguntas con el fin de que fuera atractivo y ágil de contestar. Como único dato de identificación de los pacientes se tomaron las iniciales y la fecha de nacimiento. Con estas variables era muy difícil que existiera una duplicidad de registros. Además, otro dato solicitado era el nombre del médico que la había diagnosticado y el que la asistía actualmente, para evitar con total seguridad un error en el fichero de recogida de las enfermas. En los datos clínicos se hizo hincapié en los criterios diagnósticos así como en los de apoyo, directa o indirectamente, con la finalidad de poder valorar la diferente expresión clínica y separar las formas típicas de las atípicas, así como los datos necesarios para elaborar el fenotipo de las mismas. Se preguntaban también algunos datos de los criterios clínicos de exclusión, para excluir falsos positivos.

El formulario tenía un formato de dos hojas de extensión (Fig. 1). Las respuestas se contestaban de forma simple marcando con una cruz en la casilla de 'Sí', 'No', 'No se conoce'; o bien con una respuesta numérica, con

Recibido: 05.06.98. Aceptado: 14.06.98.

<sup>a</sup> Servicio de Neuropediatría. Unitat Integrada Clínic-Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de LL., Barcelona. <sup>b</sup> Facultad de Matemáticas y Estadística de Universidad Politécnica. Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Mercè Pineda. Servicio de Neuropediatría. Unitat Integrada Clínic-Hospital Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, s/n. E-08950 Esplugues de LL., Barcelona. Fax +34 93203 3959.

Agradecimientos: A todos aquellos profesionales que han participado para que fuera posible la realización de este trabajo, especialmente a las asociaciones de padres con hijas afectadas por el síndrome de Rett (Valenciana, Catalana y Andaluza) y centros de enseñanza especial.

© 1998, REVISTA DE NEUROLOGÍA

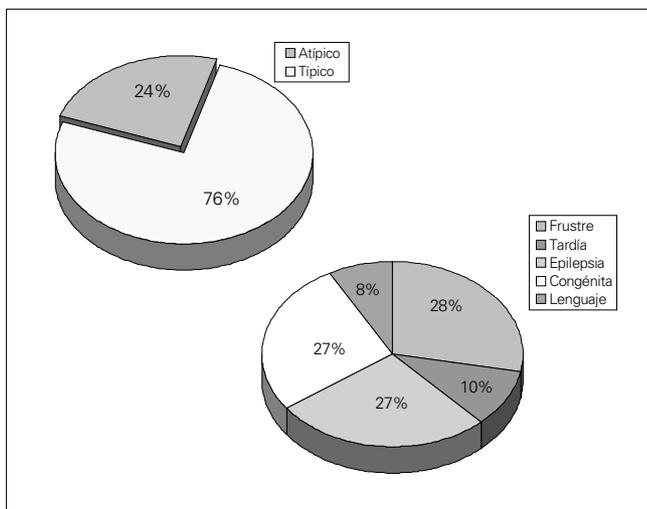


Figura 1. Relación de casos típicos y atípicos.

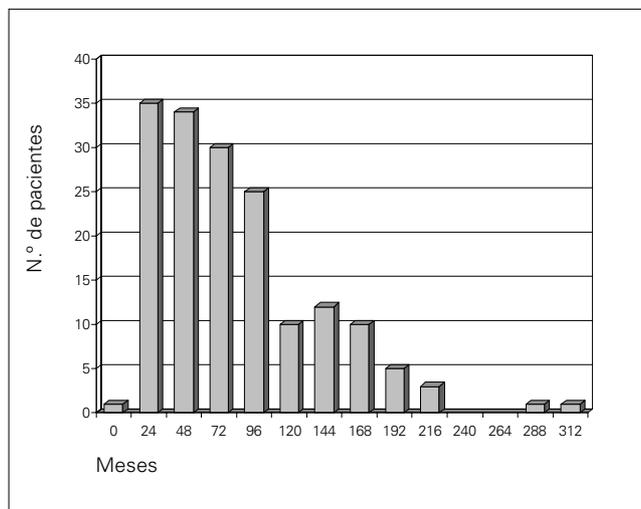


Figura 2. Edad en que se ha realizado el diagnóstico de SR.



Figura 3. Mapa con la distribución geográfica del SR en España.

la idea de que la cumplimentación del protocolo fuera lo más breve y sencilla posible, y de esta manera facilitar su realización.

La recogida de datos se realizó mediante una encuesta postal en la que invitábamos a participar en el estudio a todos los neuropediatras de la Sociedad Española de Neuropediatría; con una carta personalizada, a aquellos profesionales que habían publicado o descrito sus casos en alguna reunión científica; a los centros y residencias de educación especial, y a las asociaciones de padres a las que se informó del estudio y se les invitó a participar con los datos que ellos mismos ya conocían y a que completaran el protocolo los médicos que las controlaban.

Aunque hoy en día en nuestro país conocemos la existencia de 207 casos, se han podido estudiar los datos de 168 pacientes afectas de SR, con los que hemos realizado este fichero de datos. De los registros recibidos, se excluyeron 6 pacientes por no cumplir los criterios diagnósticos y 2 más por no contener la suficiente información.

Se elaboró un programa específico para este estudio en lenguaje PASCAL. Se creó un fichero en código ASCII y otro en formato de texto, para que pudiera ser leído desde cualquier paquete estadístico, como el SPSS. Como los datos se recibieron principalmente en dos entregas, se realizó, además, un estudio de interferencias y sesgos comprobando que las variables del estudio se comportaban de igual forma, y llegando a la conclusión de que se trataba de una muestra aleatoria simple.

Este estudio ha consistido en realizar, en primer lugar, una estadística descriptiva (descriptiva univariante), para poder determinar los comportamientos y porcentajes de cada una de las variables que intervienen, que corresponden a cada una de las preguntas realizadas en las encuestas. Dentro

del estudio debemos diferenciar dos tipos de variables: continuas, correspondientes a respuestas numéricas (edad en que adquiere la deambulación, peso...), y variables categóricas correspondientes a respuestas de tipo: 'Sí', 'No', 'NS/NC'. De éstas, se han cogido los datos obtenidos y se han analizado cada una de ellas por separado. Mediante un paquete estadístico (SPSS), se han analizado los resultados realizando diagramas para objetivar la frecuencia de cada una de las categorías ('Sí', 'No', 'No se conoce') y también se han calculado los porcentajes [6].

Con otras variables se han realizado histogramas, para hallar alrededor de qué valor se distribuían todos los demás y conocer si existía algún valor y/o comportamiento anómalo. En tercer lugar, se han realizado análisis entre dos variables, fueran continuas, categóricas, o continuas y categóricas. En cuarto lugar, se realizó un análisis exploratorio, es decir, el comportamiento entre varias variables [6].

Para las variables con categorías, los 168 casos estudiados implican un error aleatorio máximo alrededor de la proporción observada del 5%, es decir, una estimación concreta tiene una imprecisión del 5%. El intervalo de confianza en cada caso sería de  $\pm 10\%$ .

Finalmente, se llevó a cabo un estudio de variables continuas e independientes con *log-lineal* con el objetivo de hallar signos clínicos claves de su evolución clínica y datos pronósticos.

## RESULTADOS

### Estadística descriptiva

Se han estudiado 168 registros que corresponden a 128 SR típicos (77%) y 40 formas atípicas (23%). De estas últimas, 11 casos correspondían a la forma con epilepsia precoz (27,5%), 11 pacientes a la forma congénita (27,5%), 3 casos con conservación parcial del lenguaje (7,5%), 11 pacientes con forma 'frustre' (27,5%), y hemos constatado 4 pacientes con forma tardía (10%) (Fig. 1). En esta serie la presencia de consanguinidad familiar no mostró diferencias respecto a la de la población normal.

El SR se ha diagnosticado a una edad que variaba entre los 2 y 7 años, a excepción de dos pacientes diagnosticadas a los 19 y 23 años, respectivamente (media de 6,9 años) (Fig. 2).

Los 5 casos que han fallecido correspondían a formas típicas. En 3 de ellos se realizó la autopsia que confirmó los hallazgos neuropatológicos de afectación en la sustancia nigra y pérdida neuronal y descartó la presencia de depósitos intraneuronales.

La distribución geográfica es homogénea con un predominio en las regiones andaluza, catalana y madrileña (Fig. 3).

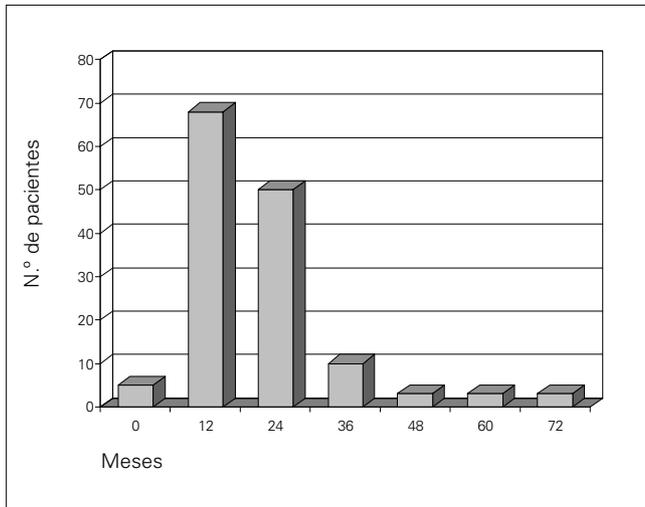


Figura 4. Edad en que se pierde el contacto social.

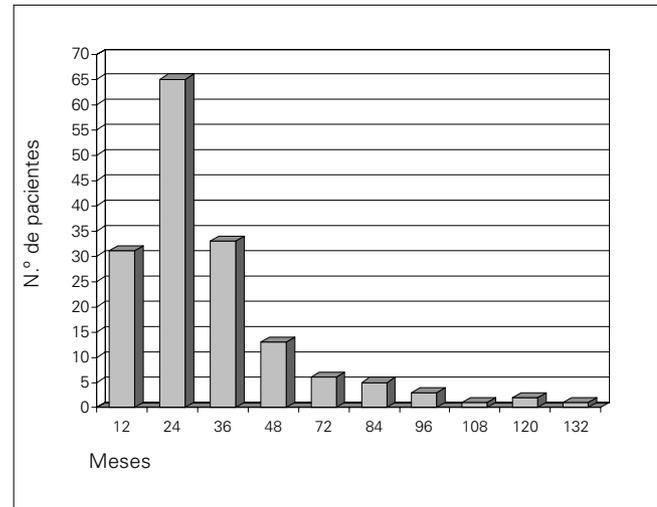


Figura 5. Edad en que aparecen las estereotipias.

Al realizar el análisis descriptivo, las tablas se elaboraron mediante la separación de las formas típicas de las atípicas, y se compararon las variables continuas y las categóricas. En las variables continuas destaca que en las formas atípicas aparecen más tarde las estereotipias, así como la edad de adquisición y pérdida de la sedestación, deambulación y prensión, y también la edad en que se realiza el diagnóstico. Al analizar las variables categóricas, nos llama la atención que el porcentaje de pacientes que desarrollan lenguaje y que no presentan retraso del crecimiento es más alto en las formas típicas. Como era de esperar, en las formas atípicas el porcentaje de pacientes que conservan la prensión y andan por sí solas comparativamente es más elevado.

Al realizar el análisis exploratorio para encontrar relaciones entre variables y establecer grupos que tuvieran características comunes, nos llamaron la atención los siguientes resultados: 1. Al valorar la edad de aparición de las primeras anomalías observamos que ésta se situaba entre los 6 y 18 meses (media de 14 meses); dos casos, que se detectaron a los 3 y 4 años, correspondían a dos formas 'frustrés'; y 2. La edad de aparición de los trastornos del contacto social en la gran mayoría de pacientes estaba comprendida entre los 10 y 19 meses, y en 10 pacientes de la encuesta 'NS/NC' (Fig. 4).

La microcefalia adquirida se ha registrado en un 65%, un 15% no la presentaban, pero el porcentaje de desconocido era elevado (20%).

Adquieren la sedestación un 96% de enfermas, no la adquieren un 2%, y un 2% no saben o no contestan. La edad media en la que han alcanzado la sedestación es a los 9 meses. Pero, de éstas, el 74% la conservan y el 19% la pierden. En este grupo de pacientes que pierden la sedestación adquirida, la edad en que esto ocurre es muy dispersa, aunque la gran mayoría la pierden alrededor de los 21 meses, otros grupos a los 6,9 y a los 12,9 años.

Consiguen la deambulación un 70% y no llegan a caminar nunca un 27%. De las que adquieren la deambulación, la edad en que lo logran varía entre los 13 y 21 meses, aunque en dos casos la alcanzaron a los 49 y 73 meses (al analizar este dato se nos informó que hacían rehabilitación intensiva). Hay un mayor número de pacientes (61%) que conservan la deambulación y sólo la pierden un 33%. La edad de la pérdida es a los 4-6 años,

aunque los valores son dispersos, y la media se sitúa alrededor de los 7 años.

La prensión voluntaria la alcanzan un 78% de pacientes y la edad de adquisición más común es a los 7 meses. De ellas, la conservan un 53% pero el 47% restante la pierden entre los 17 y 25 meses con valores dispersos, siendo la media a los 30 meses. La utilización voluntaria de las manos la adquieren un 67% a la edad media de 14 meses, pero el 74% la pierden posteriormente y la gran mayoría a los 16 meses.

La aparición de estereotipias tiene lugar alrededor de los 15 y 19 meses (media de 2 años y 9 meses) (Fig. 5). Presentan hiperventilación un 64% y ésta se encuentra ausente en un 27%, mientras que en un 9% se desconocía (Fig. 6).

El porcentaje de pacientes que presentan apneas y bloqueo de la respiración es tan sólo de un 42%, está ausente en un 45% y se desconoce en un 13%. El 64% de las pacientes de la encuesta presenta bruxismo, en un 20% no está presente y en un 16% se desconoce. Los episodios de risa se han constatado en un 55% frente a un 27% que no los tienen, pero en un 17% no consta.

La escoliosis está presente en un 66%, ausente en un 30% y no consta en un 4%.

No han presentado epilepsia un 37% de casos y en un 1% se desconoce. Del 62% que presentan crisis epilépticas, todas ellas reciben tratamiento. En las pacientes con epilepsia (70%), los fármacos antiepilépticos controlan las crisis, pero se ha constatado que un 20% es rebelde a la medicación (Tabla I).

#### Relación entre las diferentes variables

Hemos relacionado todos los datos obtenidos de los casos clásicos de SR, tras lo cual ofrecemos los resultados que consideramos más significativos para el estudio evolutivo y de pronóstico aplicable a esta enfermedad. Con las formas atípicas no se ha podido llevar a cabo dicho estudio debido al escaso número de pacientes registrados en el mismo.

- Cuando correlacionamos las pacientes que han perdido el lenguaje, con las que presentan apneas, hiperventilación o bruxismo, podemos observar que la pérdida de lenguaje no tiene relación con las apneas, la hiperventilación ni con el bruxismo.
- Al estudiar a las niñas que adquieren monosílabos proposi-

**Tabla I.** Principales características clínicas.

Clínica	Adquisición
Sedestación	96% (y la pierde un 19%)
Deambulaci3n	70% (y la pierde un 33%)
Prensi3n voluntaria	78% (y la pierde un 47%)
Utilizaci3n voluntaria de las manos	67% (y la pierde un 74%)
Hiperventilaci3n	64%
Bloqueos y apneas	42%
Bruxismo	64%
Episodios de risa	56%
Escoliosis	65%
Epilepsia	62% (el 20% rebelde a DAE)

tivos y correlacionarlo con la edad en que pierden la manipulaci3n propositiva, observamos que en este grupo se hallan las que tardan m1s tiempo en perder la manipulaci3n propositiva.

Si esta misma variable (las ni1as que adquieren monos1labos propositivos) la correlacionamos con las que tienen marcha aut3noma, vemos que es altamente significativo y corresponden a las pacientes que tienen marcha aut3noma y que la han conservado.

- Al estudiar las estereotipias observamos que no tienen relaci3n con el bruxismo, ni con las crisis de risa, ni en conservar la utilizaci3n de las manos. Las estereotipias se manifiestan m1s tard1amente en las pacientes sin hiperventilaci3n. No hay relaci3n entre perder la utilidad de las manos y la edad en que aparecen las estereotipias.

La gran mayor1a de las pacientes que conservan s3lo la sedestaci3n, no conservan la utilidad de las manos.

- El grupo de pacientes sin hiperventilaci3n y que no pierden monos1labos, no han presentado epilepsia. Mientras que, por otro lado, las pacientes que han perdido la vocalizaci3n, e incluso el balbuceo, son el grupo m1s afecto de epilepsia.
- La epilepsia no tiene relaci3n significativa con el desarrollo del lenguaje, con la p3rdida del lenguaje, el bruxismo, la hiperventilaci3n ni con las apneas.

Tampoco hay relaci3n entre epilepsia (63%) y conservaci3n de la marcha aut3noma, incluso cuando la epilepsia es resistente a f1rmacos anticomiciales (28%).

- En las pacientes que presentan escoliosis, 3sta no mantiene relaci3n con la conservaci3n de la marcha aut3noma. Las pacientes intervenidas quir1rgicamente por escoliosis no presentan una relaci3n estad1sticamente significativa con la conservaci3n de la deambulaci3n o la sedestaci3n.

## DISCUSI3N

En la actualidad, los estudios epidemiol3gicos de retraso mental (QI<70) indican que existe una prevalencia en la poblaci3n infantil de alrededor de un 2 a un 3%. De ellos, en un 30% de pacientes con retraso mental, a1n hoy en d1a, se desconoce su

causa y se consideran como retraso mental idiop1tico, a pesar de los avances en los campos de la biogen3tica y otros medios diagn3sticos. Los estudios epidemiol3gicos del SR realizados en diferentes pa1ses nos dan una prevalencia de entre 1/12.000, es decir, de 0,65/10.000 en Suecia [3]; 0,53/10.000 en el norte de Dakota (EE.UU.) [7,8]; un 0,41/10.000 en Suiza [9], y de un 0,7/10.000 en el este de Escocia [10]. En otros pa1ses, observamos cifras m1s altas, como ocurre en Noruega [11], donde la prevalencia en tres condados es de 2,17/10.000 y llama mucho la atenci3n la prevalencia de 3,77/10.000 del condado de Rogaland a diferencia de los otros dos condados en que era del 1,05 y del 0,77/10.000, lo atribuyen a la poca movilidad de su poblaci3n por sus limitaciones geogr1ficas, lo cual ha dado lugar a que varias generaciones hayan vivido en la misma zona y, por ello, bastantes pacientes pertenec1an a las mismas familias. En la Toscana (Italia) se ha constatado una prevalencia de 2,1/10.000 [12]; adem1s, al estudiar los 1rboles geneal3gicos hasta el siglo XVII, se ha encontrado que las cuatro pacientes estaban relacionadas familiarmente con antecesores comunes. Todos estos estudios nos confirman la sospecha de un origen gen3tico en esta enfermedad. En nuestro pa1s, que cuenta en la actualidad con 39.580.600 habitantes, se han podido localizar 207 casos afectados por SR.

En nuestro registro hemos observado que la edad en que se ha realizado el diagn3stico de SR ha sido alrededor de los 5 y 7 a1os, y que los casos de diagn3stico m1s precoz correspond1an a los realizados en los 1ltimos a1os, hecho que atribuimos a que actualmente el SR se reconoce con mucha m1s facilidad.

Hemos observado que predominan los SR t1picos (77%) sobre las formas at1picas (23%), al igual que en la mayor1a de los estudios epidemiol3gicos realizados [13,14], como el llevado a cabo en Italia donde se han registrado un 77,6% de formas cl1sicas y un 22,4% de formas at1picas, aunque estas 1ltimas son las menos conocidas por los profesionales y, en algunas ocasiones, puede que no sean diagnosticadas.

La distribuci3n geogr1fica ha sido homog3nea y no hemos observado predominancia en grupos de poblaciones espec1ficas en nuestro pa1s (Fig. 3). En las regiones espa1olas en que no existen casos diagnosticados creemos que es debido a una falta de informaci3n de los profesionales o bien a que las pacientes han sido diagnosticadas como retraso mental y conductas autistas. Tambi3n ha sido l3gico registrar mayor n1mero en ciudades en las que existen hospitales de referencia para estudio etiol3gico y tratamiento del retraso mental.

Con este estudio estad1stico hemos podido delimitar el fenotipo de SR t1pico en Espa1a, que se ha caracterizado por una paciente que se diagnostica a los 7 a1os de edad (en el estadio II-III). La edad de aparici3n de los trastornos del contacto social ha sido a los 12 meses y las primeras anomal1as empiezan despu3s del a1o de edad. Realiza la sedestaci3n correctamente, pero la deambulaci3n es tard1a (despu3s de los 13 meses), y conserva la marcha. Pierde la utilizaci3n voluntaria de las manos a los 18 meses, y la prensi3n alrededor de los 30 meses. Las estereotipias se observan a los 33 meses. Nunca alcanza a emitir palabras propositivas y perder1 los monos1labos adquiridos. Presentar1 microcefalia adquirida, crisis de hiperventilaci3n, risa, bruxismo, signos piramidales, escoliosis y epilepsia.

La p3rdida del contacto social ha sido el signo patol3gico de aparici3n m1s precoz en nuestras pacientes, como tambi3n observ3 Zapella en sus pacientes del norte de Italia [15]. La adquisici3n tard1a de la deambulaci3n, despu3s de los 13 meses, ha

sido un signo patológico constante en toda nuestra serie, como también han referido otros autores [13,16]. Gracias a nuestro estudio, estadísticamente podemos afirmar que si las pacientes no han perdido la deambulación a los 7 años seguramente nunca la perderán, y que aquellas que no pierden la prensión manual después de los 30 meses probablemente la conservarán, aunque hayan perdido la utilidad voluntaria de las manos alrededor de los 16 meses.

La hiperventilación y el bruxismo han predominado sobre otros fenómenos como las apneas y los bloqueos de la respiración, a diferencia de otras series [16]. Se ha constatado escoliosis en la gran mayoría de nuestros casos, si bien muy pocas pacientes han precisado intervención quirúrgica. La escoliosis no ha interferido para que conservaran la deambulación, aunque debemos tener en cuenta que la gran mayoría de enfermas son menores de 20 años. La escoliosis es de origen neurológico y se observa a partir de los 8-10 años de edad, agravándose con mayor rapidez en las pacientes que no conservan la deambulación [16].

Creemos que es un dato pronóstico de gran importancia el poder constatar que la epilepsia padecida por estas pacientes, incluso cuando es rebelde a los fármacos antiepilépticos, no interfiere en la conservación de la deambulación autónoma.

Finalmente, gracias a este estudio, podemos decir que cuanto más precoz es la aparición de los signos clínicos, más graves son las formas clínicas. Mientras que las pacientes que han adquirido mayor desarrollo del lenguaje y conservan algo de manipulación constituyen el grupo con menor afectación clínica y, por tanto, con mejor pronóstico.

Todos estos resultados deben valorarse teniendo en cuenta que en la mayoría de pacientes el diagnóstico ha sido tardío y que en muchas de ellas no se han aplicado las técnicas de estimulación precoz y de rehabilitación, ambas de gran importancia en estas enfermas, ya que hoy en día aún se desconoce la etiología exacta y los mecanismos patogénicos para poderles administrar un tratamiento definitivo, pues todas las terapias que se aplican están orientadas en la mejora de su calidad de vida.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983; 14: 471-9.
- The Rett Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988; 23: 425-8.
- Hagberg B. Rett syndrome: Swedish approach to analysis of prevalence and cause. *Brain Dev* 1985; 7: 277-80.
- Trevathan E, Naidu S. The clinical recognition and differential diagnosis of Rett syndrome. *J Child Neurol* 1988; 3: S6-16.
- Bishop YV, Fienberg SE, Holland PW. *Discrete Multivariate Analysis*. Cambridge, MA: MIT Press; 1975.
- Agresti, A. *Categorical Data Analysis*. Wiley Interscience. New York: John Wiley; 1990.
- Burd L, et al. Prevalence study of Rett Syndrome in North Dakota children. *Am J Med Genet* 1991; 38: 565-8.
- Kozinetz CA. Epidemiology of Rett syndrome: a population based registry. *Pediatrics* 1993; 91: 445-50.
- Bolthausen E, Kunze C. Prevalence of Rett syndrome in Switzerland. *Helv Paediatr Acta* 1987; 42: 407-11.
- Alison-Kerr M. Rett's syndrome in the west of Scotland. *Br Med J* 1985; 291: 579-82.
- Skjeldal OH, von Tezchner S, Aspelund F, Herder GA, Lofterdl B. Rett syndrome: geographic variation in prevalence in Norway. *Brain Dev* 1997; 19: 258-61.
- Pini G, Milan M, Zapeella M. Rett syndrome in Northern Tuscany (Italy): family tree studies. *Clin Genet* 1996; 50: 486-90.
- Naidu S, Murphy M, Moser HW, Rett A. Rett syndrome: natural history of 70 cases. *Am J Med Genet* 1986; 24: 61-72.
- Coleman M, et al. Rett syndrome a survey of North American patients. *J Mental Def Res* 1988; 32: 117-34.
- Zapella M. Il fenotipo della sindrome di Rett classica e sue varianti. *Rev Pediat Siciliana* 1995; 50: 173-8.
- Hagberg B, ed. *Rett syndrome-clinical & biological aspects*. London: McKeith Press; 1993.

#### ESTUDIO DEL SÍNDROME DE RETT EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

**Resumen.** Introducción y objetivo. *El síndrome de Rett fue descrito en 1966 y dado a conocer en la literatura anglosajona en 1983. Existen formas típicas y atípicas. El objetivo de este trabajo ha sido registrar los casos diagnosticados en España y conocer todas sus características clínicas para poder describir su fenotipo, así como su distribución geográfica. Pacientes y métodos. Conocemos la existencia de 207 casos, de los cuales hemos obtenido los registros de 168 pacientes. Se ha elaborado un protocolo y un programa de recogida de datos donde se han constatado los criterios de inclusión así como los de apoyo y algunos de exclusión. La recogida de datos se llevó a cabo por vía postal y los datos de identificación eran la fecha de nacimiento y las iniciales del nombre y dos apellidos. Con estas variables era prácticamente imposible tener duplicidad de pacientes. Seguidamente se ha realizado un estudio estadístico con análisis descriptivo y, además, con un estudio de variables continuas y alternantes. Resultados y conclusión. Los resultados evidencian las características principales así como las diferencias entre los casos típicos y atípicos; además, el estudio entre variables nos ha mostrado algunos datos clínicos que podrán ser útiles en un futuro como factores pronósticos en esta enfermedad [REV NEUROL 1999; 28: 105-9].*

**Palabras clave.** Estadística descriptiva. Estudio estadístico. Fenotipo. Log-lineal. Población española. Síndrome de Rett. Variables continuas. Variables independientes.

#### ESTUDO DO SÍNDROME DE RETT NA POPULAÇÃO ESPANHOLA

**Resumo.** Introdução e objetivo. *O síndrome de Rett foi descrito em 1966 e tornado conhecido na literatura anglo-saxónica em 1983. Existem formas típicas e atípicas. O objectivo deste trabalho foi registar os casos diagnosticados em Espanha e conhecer as suas características clínicas, para poder descrever o seu fenotipo, assim como a sua distribuição geográfica. Doentes e métodos. Conhecemos a existência de 207 casos dentro dos quais obtivemos os registos de 168 doentes. Elaborou-se um protocolo e um programa de recolha de dados, donde se definiram os critérios de inclusão assim como os de suporte e alguns de exclusão. A recolha de dados foi efectuada pelo correio e os dados de identificação eram a data de nascimento e as iniciais do nome e dos apelidos. Com estas variáveis era praticamente impossível ter duplicação de doentes. Seguidamente, realizou-se uma avaliação estatística com análise descritiva, e ainda, com estudo de variáveis contínuas e alternantes. Resultados e conclusão. Os resultados evidenciam as características principais assim como as diferenças entre os casos típicos e atípicos. O estudo entre variáveis mostrou-nos alguns dados clínicos que poderão ser úteis no futuro como factores prognósticos nesta doença [REV NEUROL 1999; 28: 105-9].*

**Palavras chave.** Estatística descriptiva. Estudo estatístico. Fenotipo. Log-lineal. População espanhola. Síndrome de Rett. Variáveis contínuas. Variáveis independentes.