



EL DIAGNÒSTIC I L'EFICÀCIA DE LES TERÀPIES EN LA SÍNDROME DE RETT

Dedicat a l'Ana Maria i en Francisco, a la Judith Armstrong, i especialment, a totes les famílies, fundacions, i els nens i nenes que conviuen diàriament amb la malaltia i que han aportat el seu suport a aquest treball.

Abans de res, m'agradaria agrair la col·laboració de totes aquelles persones que m'han ajudat al llarg d'aquest treball de recerca.

A Noèlia Fernández, Yolanda Corón i Jessica Cubillos, les portaveus de l'Associació Catalana de la Síndrome de Rett, l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett i l'Associació de *Caminamos por ellos y ellas Xile* pel seu interès en la part analítica del treball i per haver donat la oportunitat d'entrevistar-los.

A Olga Timutsa, Deborah Meier, Burak Temiz, Becky Jenner i Mariëlle van den Berg, representants de les associacions de Rússia, Suïssa, Turquia, Anglaterra i Països Baixos per l'ajuda en la difusió del vídeo i en el procés d'obtenció de participants per realitzar les enquestes sobre teràpies i tractaments, així com per haver cedit a realitzar les entrevistes.

A l'especialista Jeffrey Neul de *Vanderbilt University* i la doctora Judith Armstrong de l'hospital Sant Joan de Déu, per la seva ajuda en la comprensió de la complexitat de la malaltia. Conjuntament amb Anne-Marie Bisgaard, neuròloga del centre de malalties rares i el síndrome de Rett de Copenhagen.

A la família Juan Herrera per deixar-me conèixer en primera persona el cas de síndrome de Rett de la seva filla Ana María, i les famílies de Ambar Opazo, Miguel, Janet Toja, Natalia Aranguiz, Karen Salinas, Teresa Ainoza i Sandra Araya per haver col·laborat en el vídeo i haver donat l'oportunitat de conèixer els casos dels seus fills des de més a prop.

I per últims, però no menys importants, als meus pares, Albert Mir i Anna Sala, i al tutor del treball, Jordi Seguranyes, per haver-me recolzat al llarg del treball i haver-me ajudat amb tot el que he necessitat.

Gràcies.

Medicine is a science of uncertainty and an art of probability.

La medicina és la ciència de la incertesa i l'art de la probabilitat.

WILLIAM OSLER

Resum

En aquest estudi s'investiga paral·lelament l'eficàcia de les teràpies en les diferents variants de la síndrome de Rett i el coneixement d'aquesta malaltia per part de la població. L'objectiu és determinar quina és la millor teràpia pels pacients que pateixen diferents mutacions, ja siguin afectats al gen CDLK5, MECP2 o FOYG1. També, analitzar la informació que es té d'aquesta malaltia i concloure si el fet de ser minoritària influeix en el procés de diagnòstic i d'investigació per la cura. La metodologia seguida al treball s'ha basat en enquestes, varies entrevistes i recursos audiovisuals. De les respostes de 44 famílies Rett d'arreu del món se n'ha extret que no hi ha teràpies que resultin més efectives segons la mutació presentada, sinó que n'hi ha algunes d'essencials per tots els pacients com la fisioteràpia i altres opcionals. A més, s'ha descobert que només el 19% de les 401 persones enquestades coneixien la síndrome de Rett, i el 60% dels pares de pacients afirmen que van haver d'esperar més d'un any per obtenir el diagnòstic definitiu. De totes aquestes dades es pot concloure que el fet de ser una malaltia rara, minoritària i coneguda per poques persones dificulta el procés de diagnòstic, tractament i recerca mèdica.

PARAULES CLAU: teràpies, síndrome de Rett, diagnòstic de malalties rares i minoritàries, mutacions, gen CDKL5, gen FOYG1, gen MECP2.

Abstract

The role of the most effective therapies in each variable of the Rett syndrome is controversial, as well as the society knowledge regarding this illness. The purpose of this study is to determine the usefulness brought by current available therapies to each Rett syndrome mutations -located in genes CDLK5, FOYG1 and MECP2- and to analyse the information known by people when it comes to this syndrome, in order to conclude whether being a rare and minority disorder affects its diagnosis and research process or not. The methodology followed is based in surveys, several interviews and digital resources. From the answers of 44 families affected by Rett syndrome we have concluded that there is not a specific therapy for each variant of the disorder. Instead, there are some essential treatments, such as physiotherapy, and some optional ones. Moreover, it has been discovered that only 19% of 401 people interviewed know what the Rett syndrome is, and 60% of the parents assert they had to wait more than 12 months to get the diagnose. From all these data we got to the conclusion that the fact of being a rare, minority and little-known syndrome hinders the diagnosis and medical research processes.

KEY WORDS: MECP2 gene, CDLK5 gene, FOYG1 gene, Rett syndrome effects, Rett syndrome therapies, Rett associations, Rett case analysis, Rett heredity.

Índex

1. INTRODUCCIÓ.....	0
2. TRASTORNS GENÈTICS.....	3
2.1. L'ADN, els gens i els cromosomes	3
2.2. Les proteïnes.....	5
2.3. Les mutacions.....	7
3. EL SISTEMA NERVIÓS	9
3.1. El sistema nerviós central	9
3.2. El sistema nerviós perifèric	11
3.3. El cervell en la síndrome de Rett	11
4. LA SÍNDROME DE RETT	15
4.1. Bases moleculars	16
4.1.1. Cromosoma X	16
4.1.2. Gen MECP2 i proteïna MeCP2.....	17
4.1.3. Gen CDLK5 i proteïna CDLK5.....	19
4.1.4. Gen FOXP1 i proteïna <i>forkhead box G1</i>	20
4.2. Causa.....	22
4.3. Síntomes.....	28
4.4. Formes de diagnòstic	31
4.4.1. Exploració física	31
4.4.2. Estudi genètic.....	33
4.5. Variants i fases de la síndrome de Rett	35
4.5.1. Síndrome de Rett clàssica	35
4.5.2. Variació atípica de forma congènita	38
4.5.3. Variació atípica d'epilèpsia precoç (varietat de Hanefeld)	38
4.5.4. Variació atípica de regressió tardana	39
4.5.5. Variació atípica de conservació del llenguatge (Zapella).....	39

4.5.6.	Variació atípica de forma fruste	39
4.6.	Herència.....	40
4.7.	Tractaments.....	41
4.7.1.	Teràpies.....	41
4.7.2.	Tractaments farmacològics.....	46
5.	INVESTIGADORS DE LA SÍNDROME DE RETT	49
5.1.	Judith Armstrong	81
5.2.	Jeffrey Neul.....	84
5.3.	Anne-Marie Bisgaard.....	85
6.	ASSOCIACIONS SÍNDROME DE RETT	69
6.1.	Associació Catalana de la Síndrome de Rett	72
6.2.	Associació Espanyola de la Síndrome de Rett.....	73
6.3.	Associació de Caminem per Ells i Elles de la Síndrome de Rett	74
6.4.	Associació del síndrome de Rett de Rússia	75
6.5.	Associació del síndrome de Rett de Turquia	76
7.	ENQUESTA A FAMILIARS DE PERSONES AFECTADES.....	49
8.	ESTUDI DE L'EFICÀCIA DE LES TERÀPIES EN PACIENTS AMB LA SÍNDROME DE RETT	49
9.	ANÀLISI DEL CONEIXAMENT DE LA MALALTIA TERRITORIALMENT.....	64
10.	VÍDEO DE DIFUSIÓ DE LA SÍNDROME DE RETT	88
11.	CONCLUSIONS.....	88
12.	FONTS DOCUMENTALS.....	95

1. INTRODUCCIÓ

La poca visibilitat de les malalties minoritàries és un problema recurrent en la societat actual. Dins d'aquestes s'hi troba la síndrome de Rett, un trastorn genètic neuronal que afecta a una de cada 20.000 persones i que actualment no té cura. Pertany també al grup de malalties rares degut a la poca incidència que té en la societat. Malgrat això, es calcula que és patida per unes 6.000 nenes a Espanya i afecta majoritàriament al sexe femení perquè és causada per una mutació en el cromosoma X. Vist que és una síndrome poc freqüent i complexa fa que resti en la ignorància per gran part de la població, i que es mantingui al marge de la majoria dels estudis de recerca subvencionats. Això implica diverses dificultats tant per les famílies a l'hora d'optar a un diagnòstic definitiu i de poder aplicar els tractaments necessaris, com pels especialistes que es dediquen a aquest camp de recerca i volen aprofundir en l'àmbit.

La motivació principal per l'elecció d'aquest tema ha estat poder donar suport a un col·lectiu de pares, mares, nens i investigadors que lluiten diàriament per donar a conèixer la síndrome, així com per trobar una cura definitiva i poder donar una millor qualitat de vida als afectats. A més d'ajudar-los a fer visible el que moltes d'aquestes persones pateixen en silenci, mostrant a la societat que no per ser un col·lectiu petit se li ha de donar menys importància. Així mateix, donar ressò també a les conseqüències que suposa patir un trastorn minoritari en comparació amb una malaltia coneguda, ja que no només hi ha menys recursos disponibles pels pacients, sinó que també els suposa un procés molt més costós per tal d'obtenir un diagnòstic i poder arribar a sotmetre's a un tractament mitjanament específic per cada cas.

Els objectius principals d'aquest treball són els següents: en primer lloc, aprofundir en la síndrome de Rett, així com en el seu diagnòstic i en les teràpies i tractaments disponibles pels pacients; en segon lloc, analitzar l'eficàcia de les teràpies en les diferents variants de la síndrome; en tercer lloc, estudiar el coneixement de la malaltia a nivell de la població, així com la percepció dels pares dels afectats davant el diagnòstic de la síndrome i, per acabar, intentar contactar amb associacions i especialistes per tal de veure en primera persona la situació en la que es troben, i poder col·laborar d'alguna forma en la visibilització de la síndrome. Aquests objectius s'utilitzaran per tal de respondre les hipòtesis formulades a continuació: el fet de que la síndrome de Rett sigui una malaltia rara fa que molt poca gent sàpiga de la seva existència, que consti de poques associacions que la recolzin, que el seu procés de diagnòstic sigui molt més llarg que en malalties comunes i que no tothom pugui accedir a teràpies o tractaments d'aquesta. També: segons el tipus de variant de la síndrome serà millor aplicar unes teràpies o unes altres als pacients. Per última: la síndrome de Rett és una malaltia complexa i amb

bases confoses; com és possible que pugui ser causada per diferents mutacions en diferents gens situats a diferents cromosomes?

En aquest treball s'ha aplicat una metodologia de recerca, és a dir, basada en mètodes quantitativs, com les enquestes i els anàlisis de dades, i en mètodes qualitativs a través de les entrevistes. Tots aquests s'han utilitzat juntament amb la consulta de fonts escrites, orals i digitals que han permès obtenir una visió més àmplia del camp estudiat. D'entrada, s'han consultat un seguit de fonts primàries mitjançant les entrevistes realitzades a tres investigadors de la síndrome i a set portaveus de diferents associacions del món de la síndrome de Rett, que han aportat informació sobre la situació actual del camp d'investigació i de les famílies que ho pateixen. A part d'entrevistar a aquests, s'han realitzat un seguit de preguntes a 31 pares que han col·laborat per tal de determinar quina és la teràpia més beneficiosa pels pacients Rett. També s'han dut a terme dues enquestes. Una d'elles dirigida a 44 famílies de diferents nacionalitats que han decidit participar en l'estudi de les teràpies i de l'impacte de la síndrome en la seva vida quotidiana, i una altra contestada per 401 habitants que ha permès extreure conclusions sobre el coneixement de la malaltia a nivell general. A més, s'ha realitzat un recurs visual en el que han participat un seguit d'especialistes, pares, pacients i fundadors d'associacions per tal de donar visibilitat a la síndrome.

El treball està estructurat en set grans blocs. Els dos primers pertanyents al marc teòric, i els quatre últims a la part pràctica del projecte. Els punts són els següents:

- Introducció dels conceptes bàsics utilitzats com a base per tal d'entendre la malaltia. Aquests són els trastorns genètics, explicats a través del coneixement de l'ADN, els gens, els cromosomes, les proteïnes i les mutacions; i el sistema nerviós, juntament amb les seves parts, que és el principal afectat per la síndrome.
- Aprofundiment en la síndrome de Rett, incloent-hi les bases moleculars, la causa de la malaltia, els símptomes que provoca, les diferents formes de diagnòstic que s'utilitzen actualment, les sis variants de la síndrome, l'herència i els tractaments i teràpies disponibles.
- Estudi de tres aspectes referents a la malaltia a través dels buidatges i les discussions de resultats de les dues enquestes diferents i les entrevistes als pares. Primerament, l'enquesta dirigida a 44 familiars per tal de conèixer el procés de diagnòstic d'una síndrome minoritària i saber-ne l'impacte d'aquest en les famílies; a continuació, les entrevistes dirigides a 31 famílies amb la intenció d'obtenir informació rellevant sobre quina és la millor teràpia pels afectats i sobre si aquesta varia segons el tipus de síndrome que pateixen; per

últim, l'enquesta dirigida a 401 habitants, amb l'objectiu de saber realment el coneixement que es té d'aquesta malaltia.

- Descripció d'algunes de les associacions amb les quals s'ha aconseguit posar-se en contacte. Tanmateix, també s'han afegit algunes de les preguntes realitzades als presidents d'aquestes.
- Recopilació de la informació més rellevant proporcionada durant les tres entrevistes als especialistes de la malaltia: la doctora Judith Armstrong de l'hospital Sant Joan de Déu; el doctor Jeffrey Neul de *Vanderbilt University* i a la neuròloga del centre de malalties rares i el síndrome de Rett de Copenhaguen, Anne-Marie Bisgaard. S'ha estructurat a través d'una breu introducció dels investigadors, seguida per algunes de les preguntes més interessants de les entrevistes corresponents. Les entrevistes completes poden trobar-se a l'annex del treball.
- Difusió de coneixements bàsics sobre la síndrome de Rett a través d'un vídeo informatiu en el qual han col·laborat Noèlia Fernández de l'Associació Catalana de la Síndrome de Rett, la Yolanda Corón de l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett i la Jessica Cubillos de l'Associació de Caminem per Ells i Elles de Xile; la doctora Judith Armstrong i el doctor Jeffrey Neul i pares, mares i nens de vuit famílies de les associacions: Juan Herrera, Ambar Opazo, Miguel, Janet Toja, Natalia Aranguiz, Karen Salinas, Teresa Ainoza i Sandra Araya. El vídeo s'ha traduït en català, castellà i anglès, i s'ha fet arribar a les associacions per tal de que aquestes poguessin compartir-lo a través de les pàgines web i les xarxes socials. D'aquesta forma, ha pogut arribar a moltes persones.

Per acabar, la rellevància d'aquesta recerca a nivell científic es centra en arribar a concloure si hi ha alguna teràpia en concret que permeti obtenir una millor qualitat de vida als afectats, o si per contra, aquestes han de ser específiques per cada pacient. També, si la variant de la síndrome té alguna relació amb el tipus de tractament que s'ha d'aplicar, o si són completament independents l'un de l'altra. A nivell social és un projecte amb la capacitat de proporcionar informació sobre la síndrome de Rett a persones que la desconeixen, ja que el segle XXI, en un món regit per la globalització, tothom hauria de poder accedir a un mínim d'informació sobre malalties poc comunes com és el cas d'aquesta. També s'aconseguirà descobrir si el fet de ser una malaltia minoritària i poc coneguda dificulta el procés d'obtenció de diagnòstic i de tractament, o si aquest no presenta cap tipus d'influència i és degut a altres causes.

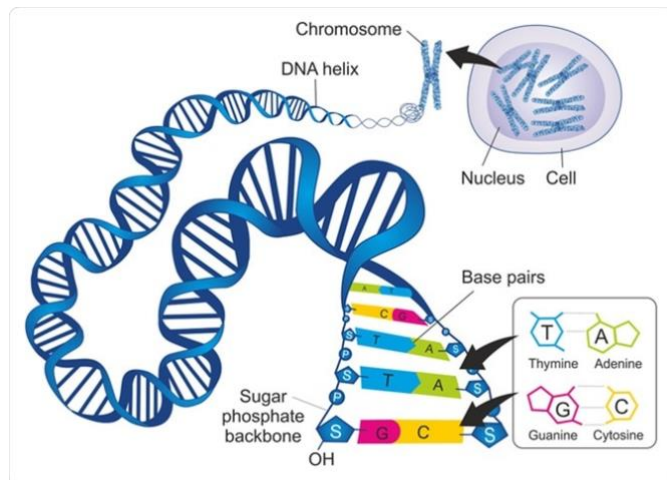
2. TRASTORNS GENÈTICS

La síndrome de Rett és un dels varis trastorns genètics que s'han conegut fins avui en dia. Aquests són causats per mutacions que tenen lloc en un gen, un cromosoma, o el genoma sencer d'un individu, afectant a algunes de les funcions d'aquest. Cal destacar que els trastorns genètics no tenen perquè ser hereditaris. De fet, tot i que alguns es puguin transmetre de generació en generació, altres es produeixen durant el desenvolupament del fetus, per tant, no són causats perquè algun dels pares presentés la mutació, sinó que són produïts aleatòriament. Per tal d'entendre com funcionen i perquè poden afectar de forma més o menys severa, cal aclarir prèviament els següents conceptes bàsics que representen la base de la vida: l'ADN, els gens, els cromosomes i les proteïnes.

2.1. L'ADN, els gens i els cromosomes

L'estructura dels éssers vius està determinada pel material genètic, també anomenat ADN. Aquest conté tota la informació necessària en forma d'instruccions pel correcte desenvolupament, funcionament, creixement i reproducció de tots els organismes. Es troba situat al nucli de les cèl·lules, i determina la funció que realitzarà cadascuna d'elles. La forma estructural que té aquesta molècula és de doble-hèlix, és a dir, dues llargues cadenes unides i cargolades entre elles mitjançant ponts d'hidrogen, tal com es pot observar a la imatge. Químicament, cadascuna de les cadenes està formada per nucleòtids, que són les unitats bàsiques de l'ADN.

La informació es troba emmagatzemada a través d'un codi construït a partir de quatre bases nitrogenades: la guanina, la citosina, l'adenina i la timina, i l'ordre en el qual es col·loquen determina els diferents trets de l'individu. És per aquest motiu que cada persona té un ordre diferent i únic. Aquestes bases, s'uneixen amb sucres i grups fosfats formant els nucleòtids, i aquests, s'uneixen entre ells mitjançant enllaços èster per acabar constituint la cadena d'ADN (Leicester, s.f.).



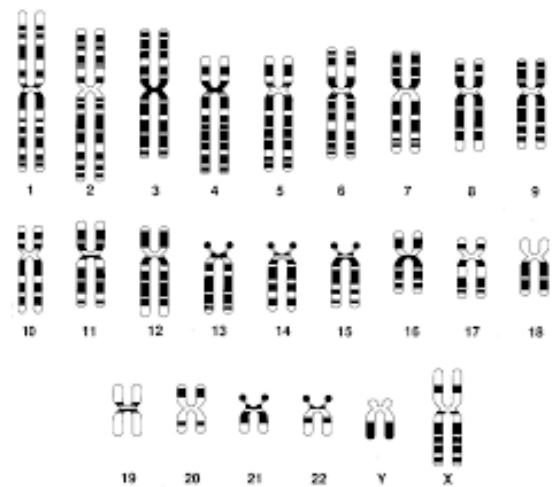
Il·lustració 1: Estructura i empaquetament de l'ADN.
[https://www.news-medical.net/health/What-is-a-DNA-Diet-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-is-a-DNA-Diet-(Spanish).aspx)

Malgrat que part de la informació que trobem dins l'ADN conté les instruccions necessàries per a poder fabricar altres components vitals, com les cèl·lules, les proteïnes o altres molècules, no tota la informació és essencial. És més, tan sols un quart de l'ADN és útil, i els tres quarts restants són *junk DNA*, és a dir, ADN no funcional (Graur, 2015). Els fragments d'aquesta llarga cadena que aporten la informació que codifica per proteïnes, els quals suposen un 1% del total de l'ADN, són denominats gens estructurals. Altres d'aquests són gens reguladors, és a dir, els que determinen la quantitat, el moment i el teixit en el qual s'ha de produir una proteïna determinada. Tot i això, la resta de bases que suposen la major part de l'ADN, segueixen essent una incògnita per a la ciència.

«Señalar que el 25 por ciento de nuestro genoma consiste en millones de copias de una secuencia aburrida no causa ninguna conmoción. Todos encuentran convincente el argumento de que si este ADN fuera totalmente inútil, la selección natural ya lo habría eliminado. En consecuencia, debe de tener una función aún por descubrir.» (Brenner, 1998).

Així doncs, els gens són seqüències lineals de nucleòtids que aporten la informació genètica específica de cada individu, i el conjunt d'aquests s'anomena genoma. Segons el Projecte Genoma Humà tenim entre 20.000 i 25.000 gens a l'ADN i aquests poden variar de mida, ocupant des de poques bases nitrogenades, fins a més de dos milions d'aquestes (Collins, 1990-2003).

Cada gen es troba en una part concreta dels cromosomes anomenada *locus*. Els cromosomes no són res més que ADN empaquetat dins els nuclis cel·lulars gràcies a histones, que són proteïnes que participen en el procés. D'aquesta forma, el material genètic queda compactat i és més fàcil realitzar la divisió cel·lular. En total, l'espècie humana té 23 parells de cromosomes, és a dir, 46 en total. 22 d'aquests parells són autosomes, iguals tan en homes com dones i el parell restant està format pels cromosomes sexuals: X i Y en homes; X i X en dones. El conjunt de cromosomes d'un individu es representa mitjançant el cariotip, tal com es pot observar a la imatge de la dreta.



Il·lustració 2: cariotip humà
https://www.bellera.cat/campus/pluginfile.php/16769/mod_resource/content/0/victor_fraile/Unitat_1/EI_cariotip.pdf

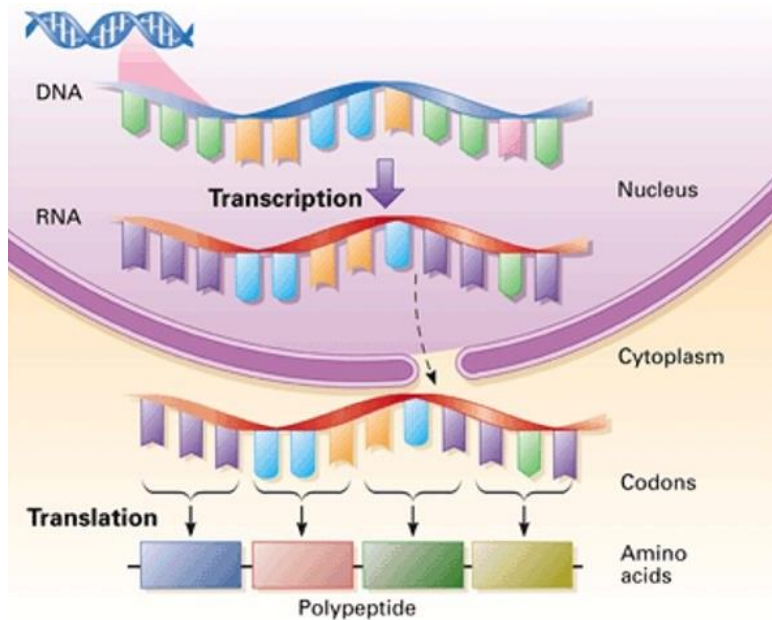
2.2. Les proteïnes

Les proteïnes són grans molècules orgàniques fonamentals per la seva abundància i la seva varietat de funcions (Santillana, 2017). Estan formades per unes subunitats anomenades aminoàcids, les quals s'uneixen entre elles formant uns enllaços químics denominats enllaços peptídics. A més a més, les funcions d'aquestes són vitals pel nostre organisme, ja que participen en el correcte funcionament de les cèl·lules i són imprescindibles per l'estructura, funcions i regulació dels teixits i òrgans del cos.

La informació necessària per fabricar correctament les proteïnes es troba emmagatzemada als gens de l'ADN. Per tal de fabricar la proteïna a través del material genètic tenen lloc tres processos diferents: la duplicació, la transcripció i la traducció. Els tres són processos complexos que tenen lloc diàriament dins les cèl·lules i hi intervenen principalment enzims¹. Aquests es poden veure representats a la imatge inferior.

La formació de proteïnes s'inicia dins el nucli cel·lular, i s'acaben formant completament als ribosomes, els orgànuls encarregats de la seva síntesi. Per a poder-ho fer, el codi genètic

és llegit per triplets, és a dir, per agrupacions de tres nucleòtids, i cadascun d'aquests dona lloc a un aminoàcid. En total hi ha 61 combinacions de bases possibles, és a dir, 61 triplets que codifiquen pels 20 aminoàcids existents, necessaris per formar una proteïna. (Moreno, 2012). D'aquests 20 aminoàcids en total, 10 són considerats essencials. Això significa que el cos humà no és capaç de fabricar-los, i per tant els hem d'obtenir a través de l'alimentació.



Il·lustració 3: Procés de formació de polipèptids (proteïnes)
<https://www.earthslab.com/physiology/protein-synthesis-process-role-dna-rna/>

¹ Molècules orgàniques que participen en les reaccions metabòliques transformant molècules en altres de diferents.

Les funcions d'aquestes biomolècules són diverses. De fet, com s'ha mencionat, no tenen una única utilitat, sinó que són necessàries per varis processos. Les principals funcions que duen a terme dins el nostre organisme són:

- **Funció estructural:** formen part de les estructures de l'organisme i subministren el material necessari pel creixement i la reparació de teixits i òrgans del cos.
- **Funció reguladora:** algunes proteïnes participen en la regulació de determinades cèl·lules. Alguns exemples d'aquestes són les hormones, els enzims i els neurotransmissors, els quals poden estar parcialment o totalment formats per estructures proteiques. Aquestes substàncies són components químics que intervenen en les reaccions metabòliques del cos i en el seu creixement. Són també les encarregades de senyalitzar quan s'han d'iniciar certs processos de desenvolupament, i per aquest motiu tenen una importància vital.
- **Funció defensiva:** formen part del sistema immunològic. De fet, els anticossos estan constituïts per parts proteiques. Aquests són els encarregats d'identificar i neutralitzar elements estranys al cos, com els virus, bacteris o paràsits.
- **Funció coagulant:** participen en processos de coagulació, evitant la pèrdua excessiva de sang.
- **Funció de transport de substàncies:** actuen com a transportadors de greixos, en el cas de les apoproteïnes; d'oxigen, en el cas de l'hemoglobina etc. També regulen el transport de substàncies a través de la membrana cel·lular.
- **Funció energètica:** en el cas extrem en que l'organisme es trobés sense glúcids ni lípids, poden utilitzar-se les proteïnes com a font energètica.

El fet que les proteïnes participin en aquesta gran varietat de funcions fa siguin un pilar clau per viure i que sense elles es desencadenin greus danys en l'organisme. És per això que en els trastorns genètics, si el gen afectat és el que conté la informació per donar lloc a una proteïna i no ho fa correctament, l'individu patirà certes afeccions. Aquestes poden variar segons la importància que té la proteïna i segons la mutació que ha tingut lloc al gen.

2.3. Les mutacions

Les mutacions són alteracions produïdes a l'atzar del material genètic, en el cas dels humans, de l'ADN. Aquestes, poden ser: beneficioses, si porten millores a l'organisme; perjudicials, si aturen el procés de producció d'una proteïna o n'alteren el resultat, o neutres, si no milloren ni empitjoren la vida de l'individu. Aquestes últimes també s'anomenen silencioses. Cal tenir en compte que gràcies al sistema de correcció i reparació que es troba dins les cèl·lules, pràcticament mai es produeixen aquests errors, tal com indica



Pollard K. S:

«De los tres mil millones de letras que componen el genoma humano, sólo quince millones, menos de un 1%, han sufrido algún cambio desde que el linaje de los chimpancés y el de los humanos divergieron hace unos seis millones de años. La teoría evolutiva sostiene que el efecto de la inmensa mayoría de estos cambios es pequeño o nulo en nuestra biología. Sin embargo, entre estos 15 millones de bases se encuentran las diferencias que nos hacen humanos». (Pollard, 2009)

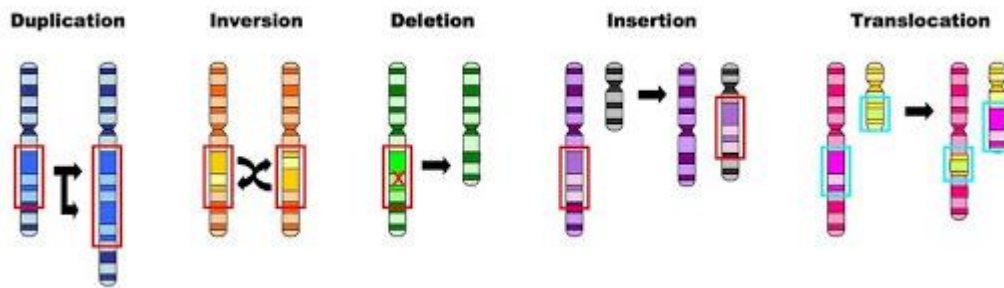
A més a més, en cas de que tingui lloc una mutació, tot i que pugui repercutir negativament en l'individu, és positiu per l'espècie en general ja que aporta variabilitat i és el motor de l'evolució.

No obstant, quan es fa referència a les mutacions causants dels trastorns genètics, s'està referint en la totalitat dels casos a mutacions perjudicials. Són anomenades així degut a les diverses dificultats que poden ocasionar en la vida dels pacients, i són un tipus de mutació que produeix un canvi en la seqüència d'ADN que no dona lloc a l'aminoàcid que hauria de ser o directament no dona lloc a cap aminoàcid. Això fa que es produeixi una proteïna equivocada que no pugui realitzar la funció que hauria de dur a terme. Els efectes poden ser més o menys greus segons el tipus de mutació que hagi tingut lloc i segons la zona que s'hagi vist afectada.

Existeixen tres tipus diferents de mutacions: les gèniques, les quals suposen una alteració en la seqüència de nucleòtids d'un gen; les cromosòmiques, que són canvis originats en l'estructura interna dels cromosomes i les genòmiques, que són les alteracions en el nombre de cromosomes propis d'una espècie (Jimeno, 2016). Les que suposen més risc per la vida

d'una persona són les genòmiques, ja que un individu amb un cromosoma de més o un de menys no sol viure. Tot i això, hi ha certes excepcions de malalties que comprenen grups de persones amb un nombre superior o inferior de cromosomes al normal.

A més, depenen de la zona afectada també pot variar-ne la gravetat (Lodish, 2000). En el cas de les mutacions gèniques, que són les responsables de causar la síndrome de Rett, pot tenir lloc una delació (eliminació d'una base nitrogenada), una inserció (s'afegeix una base nitrogenada) o una substitució (es canvia una base per una altra). En els tres casos, només s'altera una base nitrogenada de tota la cadena, i tot i que pugui semblar lleu, depenent d'on estigui situada pot suposar greu problemes. Això és degut a que altera l'ordre de lectura de tots els triplets de la cadena, i per tant s'alterarà també el producte final, el qual és la proteïna. En el cas de les mutacions cromosòmiques, també poden haver-hi delacions i insercions. A més d'aquestes, també es poden trobar duplicacions², inversions³ i translocacions⁴ (Francis S. Collins, sense data).



Il·lustració 5: Tipus de mutacions cromosòmiques
<http://www.vce.bioninja.com.au/aos-3-heredity/molecular-genetics/mutations.html>

² Repetició d'un fragment del cromosoma.

³ Canvi del sentit d'un seguit de bases nitrogenades.

⁴ Canvi de l'ordre d'un seguit de bases d'una part del cromosoma per unes altres d'una altra part.

3. EL SISTEMA NERVIÓS

El sistema nerviós és un dels sistemes més complexos del cos humà. Això és degut a que és l'encarregat de connectar el cervell amb la resta del cos, transmetent i emetent senyals a aquest a través d'impulsos nerviosos (Vivas, 2019). Al fer-ho, permet controlar habilitats com el moviment, la respiració, la visió, el pensament... (Health, 2018) És per això que el cos i el cervell es complementen, és a dir, un ser humà amb un cervell no funcional, i per tant, sense sistema nerviós, no podria realitzar cap d'aquestes funcions, i com a conseqüència el més probable és que acabés dependent d'una màquina per seguir amb vida.

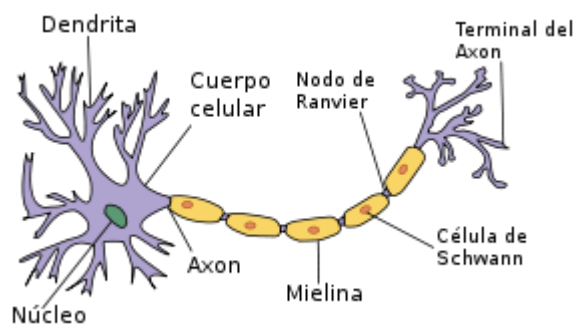
També existeixen molts trastorns genètics que afecten a aquest sistema en concret, i un d'ells és la síndrome de Rett, la qual afecta al neurodesenvolupament. Dit d'una altra forma, degut a una mutació a un gen en concret, s'altera la producció d'una proteïna clau per el desenvolupament neuronal, i això provoca certs problemes en el correcte desenvolupament dels pacients. A més a més, com s'ha dit prèviament, el sistema nerviós és l'encarregat d'interaccionar amb el medi i enviar impulsos per tal de que tot l'organisme funcioni adequadament (Health, 2018), és per això que si aquest no rendeix de la manera que hauria de fer-ho, no només desencadena un sol problema, sinó que afecta a varies funcions.

Per tal d'entendre de quina forma afecta la síndrome de Rett al cervell i al sistema nerviós en general, és imprescindible conèixer com funciona aquest. Primer de tot, cal saber que està constituït per dues parts: el sistema nerviós central i el sistema nerviós perifèric.

3.1. El sistema nerviós central

El sistema nerviós central es caracteritza per ser el nucli del nostre processament mental. És a dir, tracta la informació que capten els nostres sentits per tal de que puguem entendre-la millor (Vivas, 2019).

Aquest, es troba protegit per la columna vertebral i les meninges, i compren l'encèfal i la medulla espinal. També és on es troba en més abundància la unitat bàsica del sistema, unes cèl·lules anomenades neurones. Aquestes, es troben presents al cervell humà en quantitats superiors als 100 bilions (Stroke, 2018) i estan formades per: el cos neuronal, que és la zona encarregada de



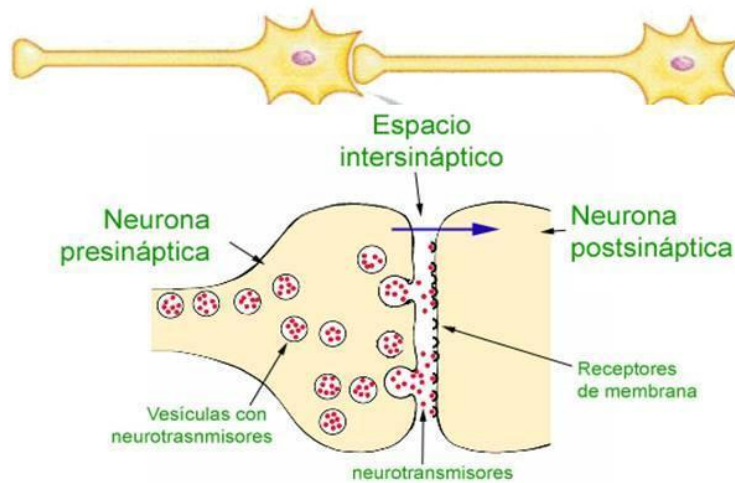
Il·lustració 6: Parts de la neurona
<https://www.definicionabc.com/ciencia/neurona.php>

controlar l'intercanvi d'informació; les dendrites, que són unes ramificacions encarregades de rebre les senyals d'altres neurones i transmetre-les al cos neuronal; i els axons, que són les extensions utilitzades per transmetre les senyals a altres neurones.

Pel que fa al cervell i la medul·la espinal es diferencien dues regions diferents. Una d'elles és la substància gris, encarregada de processar la informació i per tant, del raonament. Aquesta conté grups de cossos de cèl·lules nervioses juntament amb les seves dendrites i presenta un color grisós. L'altra és la substància blanca i és la responsable de transmetre la informació cerebral a la resta del cos (FH., 2003). Està constituïda per axons recoberts de mielina, un material que actua com a aïllant. Aquesta recoberta de mielina es forma principalment després del naixement, i és la que afavoreix la ràpida conducció dels impulsos nerviosos (Rett, 2013).

El procés mitjançant el qual una neurona envia missatges a una altra, és la senyal neuronal. Aquesta consta de diverses fases. Primer de tot, la neurona transmet una senyal elèctrica que recorre el seu corresponent axó. Posteriorment, un cop l'impuls arriba a la punta de l'axó, aquest es transforma

en una senyal química, transmesa a través d'unes substàncies anomenades neurotransmissors. Aquests últims es transporten a través de la sinapsi, que és l'espai que es troba entre l'axó d'una neurona i la dendrita de la següent. Un cop han arribat a aquesta, els neurotransmissors passen a senyals elèctriques una altra vegada, i d'aquesta forma, s'acaba transmetent el missatge



Il·lustració 7: Representació de la transmissió d'impulsos neuronals https://www.researchgate.net/figure/Figura-9-Modelo-de-llegada-de-un-impulso-electrico-y-produccion-de-neurotransmisores_fig5_316158457

d'una neurona a una altra (Stroke, 2018).

Uns dels neurotransmissors més rellevants pel que fa a la síndrome presentada posteriorment són els anomenats *GABA* (*gamma-aminobutyric acid*), tal com afirma el *National Institutes of Health* (Health, 2018). Aquests actuen com a principals neurotransmissors inhibidors del cervell i ajuden a controlar l'activitat muscular i visual. En el cas de la síndrome

de Rett, el gen afectat és l'encarregat de produir una proteïna que té relació amb la maduració d'aquest inhibidor. Com que no permet que maduri adequadament, el cervell dels pacients amb la síndrome no tenen el cervell desenvolupat de forma correcta.

3.2. El sistema nerviós perifèric

El sistema nerviós perifèric comprèn els nervis que envien les senyals emeses pel sistema nerviós central a tots els òrgans del cos. Igual que en el cas anterior les unitats bàsiques d'aquest sistema són les neurones, les quals envien les senyals transmetent-les a través dels seus axons.

Els nervis d'aquest sistema es poden classificar de diverses formes. Algunes d'elles són segons el tipus de neurones que contenen (sensorials, motores o ambdues) i segons la direcció en que envien la informació (del cervell al cos o a la inversa) (Donato, 2017). Malgrat això, la més utilitzada és la divisió dels nervis amb somàtics o autònoms.

Els nervis somàtics constitueixen tots aquells que poden ser controlats pel mateix organisme amb voluntat pròpia. Per la contra, els nervis autònoms són els que donen ordres i senyals de forma inconscient. Dins d'aquests últims, hi trobem els pertanyents al sistema nerviós simpàtic, encarregats d'activar reaccions involuntàries com la dilatació de les pupil·les; i els que corresponen al sistema nerviós parasimpàtic, que són els encarregats d'inhibir aquestes mateixes reaccions. Per tant, les accions que realitzen són oposades (Megías M, 2020).

3.3. El cervell en la síndrome de Rett

El fet de conèixer la informació bàsica de com funciona el sistema nerviós ha ajudat a avançar en els estudis de malalties relacionades amb aquest. Tal com s'ha mencionat prèviament, la síndrome de Rett n'és una d'elles, relacionada concretament amb problemes ocasionats durant el desenvolupament neuronal.

El cervell dels pacients que pateixen aquesta síndrome ha estat estudiat mitjançant ecografies, mesures del flux cerebral, electroscòpia de masses i estudis neurofisiològics, neuropatològics i neuroquímics entre d'altres. A més a més, també s'ha analitzat la funció i s'ha considerat la seva morfologia i la seva química. D'aquests estudis s'han extret conclusions sobre l'evolució dels cervells dels pacients. És a dir, no s'han utilitzat per veure les diferències entre un cervell d'una persona sana i d'una persona amb la síndrome, sinó que s'han extret dades sobre el desenvolupament de les persones que presenten la mutació. (F., 2015).

A través de tota aquesta informació obtinguda s'ha arribat a la següent conclusió sobre les persones diagnosticades amb la síndrome de Rett, la qual ha estat publicada en un dels informes de l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett:

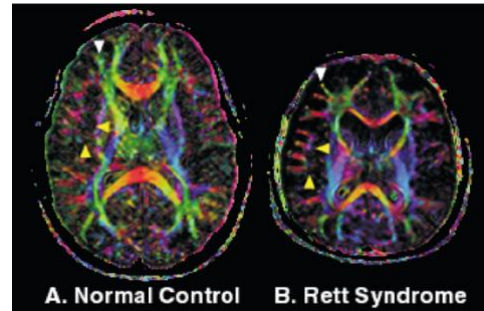
« El proceso patológico en el Síndrome de Rett es un fallo de la maduración neuronal, implicando aspectos estructurales, químicos y funcionales de la maduración. En el síndrome de Rett Clásico hay signos de la enfermedad sutiles, aunque inespecíficos en el nacimiento, que se vuelven más reconocibles conforme la niña alcanza momentos de desarrollo cerebral crítico. Algunas regiones cerebrales parecen estar implicadas de forma selectiva » (Rett, 2013)

D'una banda, els cervells de les persones que no pateixen cap afecció funcionen de la següent forma: els sistemes nerviosos perifèric i central, acaben derivant de cèl·lules mare neuronals. Aquestes, són regulades per grups de gens específics, i pateixen varis processos de diferenciació fins arribar a zones cerebrals preestablertes. Un cop són en aquestes, maduren i s'acaben transformant en la neurona que els correspon depenent de la seva posició i la seva funció en el sistema nerviós. Aquest procés de maduració consisteix en dues parts. La primera és la maduració estructural, en la qual la neurona desenvolupa un citoesquelet, un axó i unes dendrites amb les seves corresponents ramificacions. Seguidament ve la maduració funcional. En aquesta última, cada neurona s'especialitza en la funció que ha de realitzar a través del contacte sinàptic de l'axó i les dendrites amb altres neurones. Aquest contacte és essencial per tal de que el procés de desenvolupament i funcions neuronals sigui l'adequat (Greenberg, 2009).

D'altra banda, els cervells de les persones que pateixen la síndrome de Rett presenten certes afectacions en el procés de maduració neuronal. És a dir, realitzant-se les proves s'ha observat que algunes neurones de varies àrees cerebrals no maduren completament (Bodensteiner, 2015). A més, hi ha una deficiència de proteïnes associada amb la maduració del citoesquelet, juntament amb un nombre reduït de ramificacions a la part de les dendrites. Aquest fet provoca que el contacte sinàptic entre neurones sigui més escàs, i les neurones tinguin una mida inferior a la normal. Degut a això, les reaccions neuroquímiques cel·lulars dels pacients afectats són considerades anormals, possiblement pel fet que les neurones no hagin acabat el procés de maduració (Rett, 2013).

Conseqüentment, tot i que el cervell és de mida normal al moment del naixement, va adoptant una mida més petita a mesura que passen els anys, acompanyat d'un profund dèficit funcional, tal com s'afirma en un informe de l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett:

« *El cerebro de las niñas con SR es un 30% más pequeño de lo normal (para su edad y peso), pero su volumen se mantiene, no disminuye con la edad* ». (Murria, 2017)



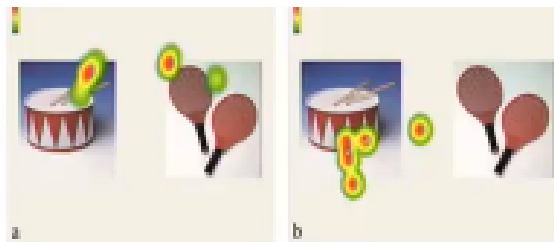
Il·lustració 8: Cervell normal i cervell de pacient amb la síndrome de Rett
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0387760401003813>

També s'ha pogut apreciar un augment en la densitat de l'agrupació cel·lular. En altres paraules, les neurones dels pacients amb la síndrome de Rett es troben situades més juntes entre elles que els cervells de persones sense la síndrome. Això és degut al fet que tinguin menys ramificacions a les dendrites, segons s'informa al document de la síndrome de Rett realitzat per varis doctors entre els quals hi trobem la Dra. Mercedes Pineda, la Dra. Ana Roche i la Dra. J. Armstrong. Cal remarcar també que el número de sinapsis, és a dir, de connexions entre neurones dels pacients amb la síndrome, és aproximadament la meitat de les que podem trobar en un cervell normal (Rett, 2013).

Per últim, amb la finalitat d'entendre el funcionament específic dels cervells de pacients de la síndrome de Rett, varis neuròlegs han realitzat el que s'anomenen mapatges cerebrals. Aquests consisteixen en una sèrie de tècniques que permeten dur a terme l'estudi de l'activació i desactivació de les diferents zones del cervell durant diferents moments de la vida quotidiana. D'aquesta manera, mitjançant aparells específics es va poder observar els cervells de les nenes mentre realitzaven activitats que requerien més o menys concentració mental.

Els resultats d'aquests estudis van ser sorprenents, ja que es van poder apreciar un augment de les ones *theta* (Fabio, 2016). Aquestes, són les ones que es tenen quan es dorm o quan comença el procés de somieig, però no són les normals en moments en els que s'ha d'estar atent o concentrat. Les que corresponen a aquestes situacions són les ones *alfa* i les *beta*, les quals pràcticament no van aparèixer en els mapatges realitzats a aquestes pacients.

Per tal d'intentar corregir aquesta falta d'atenció es van sotmetre els pacients a un procés d'entrenament de la concentració. Gràcies a aquest, els resultats de la prova van acabar sent diferents. Per aconseguir-ho, se'ls va demanar es fixessin concretament en un objecte. Al principi, la mirada estava dispersa, tal i com es pot veure il·lustrat a la imatge a. Això era sinònim de que les ones cerebrals continuessin sent *theta*. En canvi, després d'haver insistit en el correcte desenvolupament de l'activitat i d'haver-los sotmès a l'entrenament, es va acabar aconseguint que mantinguessin l'atenció i la mirada en un objecte concret (imatge b), i va ser aquest l'instant en què van aparèixer les ones *beta* als seus cervells.



Il·lustració 9 Focalització de l'atenció en els cervells de la Síndrome de Rett
<https://rett.es/investigacion/congresos/>

4. LA SÍNDROME DE RETT

Després d'haver obtingut la informació bàsica per tal de tenir la base per entendre la síndrome de Rett, ja es pot focalitzar-se en aquesta. Tal com assenyala la doctora A. Roche Martínez, és una malaltia minoritària de base neurològica, provocada per causes genètiques esporàdiques en el 99% dels casos (A. Roche Martínez, 2011). L'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett afirma que és un trastorn del desenvolupament neuronal greu d'origen genètic. Aquest, es presenta de forma eminent en nenes degut al fet de ser originat majoritàriament per mutacions al cromosoma X.

És també la segona causa de retràs mental profund més freqüent en dones després de la síndrome de Down, amb una incidència de 1 de cada 10 000 recent nascudes. A Espanya es considera que hi ha 2500 nenes afectades, i a Catalunya 350 (Déu, 2009). Hi ha més casos en dones que en homes pel fet que generalment el gen afectat es localitza al cromosoma X. Per tant, com que els homes en tenen un de sol, si pateixen aquesta alteració majoritàriament no neixen amb vida.

Malgrat pertànyer al grup de malalties rares per la poca freqüència en la que es presenta hi segueix havent un gran nombre de persones que juntament amb els seus familiars se'n veuen afectats. Conseqüentment, s'han creat diverses associacions com l'Associació Catalana de la Síndrome de Rett, l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett, l'Associació Internacional de la Síndrome de Rett i l'Associació de Caminem per Ells i Elles (Xile), de les quals es parlarà més endavant.

Com s'ha mencionat prèviament, el fet que sigui un trastorn poc comú també causa una certa ignorància per part de la societat i dels camps de recerca. Tot i que és veritat que molts hospitals han realitzat estudis sobre la malaltia, no ha estat tan estudiada com altres de més comunes, i no ha estat fins fa poc que se n'han acabat de definir algunes de les bases genètiques. És per això que encara queda molt camí per endavant, tant per donar a conèixer la síndrome com per trobar-ne una cura definitiva.

Per últim, cal remarcar que tot i no tenir una cura específica, consta de tractaments pal·liatius, és a dir, teràpies i certs medicaments que ajuden als pacients a poder tenir una millor qualitat de vida. A més a més, diversos laboratoris estan en procés d'assajos clínics. Aquests es centren en intentar obtenir una cura o un tractament més efectiu pels pacients Rett. De moment, totes es troben en fases de proves, però s'està investigant al respecte.

4.1. Bases moleculars

Per tal d'entendre la Síndrome de Rett, juntament amb les seves causes i els seus símptomes més freqüents, és important conèixer-ne també les seves bases moleculars ja que són les parts bàsiques que es veuen afectades, i per tant, és degut a l'afectació d'aquestes zones que es produeix la simptomatologia. A més a més, depenent del gen afectat o de la zona del gen afectada, les conseqüències de la malaltia acabaran sent més o menys greus, i això donarà lloc a les diferents variats de la síndrome de Rett, les quals seran explicades posteriorment.

4.1.1. Cromosoma X

Tots els humans estem formats per un genoma, que a part dels 22 parells de cromosomes autosòmics, inclou dos cromosomes sexuals. Aquests últims, són X i Y en els homes i X i X en les dones (Mandal, 2019).

D'una banda, degut a que les dones tenen dos cromosomes X, presenten el doble de possibilitats que un home de patir una mutació en un dels gens d'aquest. A cada cèl·lula de l'organisme femení, per atzar, un dels dos cromosomes X s'inhabilita, és a dir, queda silenciada, i l'altre fa la funció. Si el cromosoma X que queda silenciada en la majoria de les cèl·lules d'una pacient és el que conté la mutació, els símptomes d'aquesta seran lleus. Per contra, si la majoria de cèl·lules, per atzar han inactivat el cromosoma X que no contenia cap mutació, el cromosoma funcional tindrà errors en alguns dels 2000 gens. Això farà que la síndrome sigui més severa. (Health, 2016)

D'altra banda, els homes només tenen un cromosoma X. Això fa que l'impacte dels efectes de la mutació no es puguin minimitzar, tal com assenyala l'equip de doctors del *Institute of Health* (Health, 2016). Com a conseqüència, molts homes que contenen aquesta mutació no neixen amb vida, o moren després de la primera infància degut a la gravetat dels símptomes que presenten. No obstant, hi ha homes que acaben vivint igual o més que algunes dones, i això pot ser degut a un dels següents motius:

- Que presenti la síndrome de Klinefelter, la qual consisteix en tenir dos cromosomes X i un cromosoma Y. D'aquesta forma, al tenir dos cromosomes X com les dones, es minimitza l'impacte de la mutació. (Health, 2016)
- Que presenti mosaïcisme, una malaltia que consisteix en què algunes de les cèl·lules del cos de l'home afectat presenten mutacions al cromosoma X, però

d'altres no. Això fa que el percentatge de gens afectat sigui més baix i es minimitzin els símptomes de la síndrome. (Health, 2016)

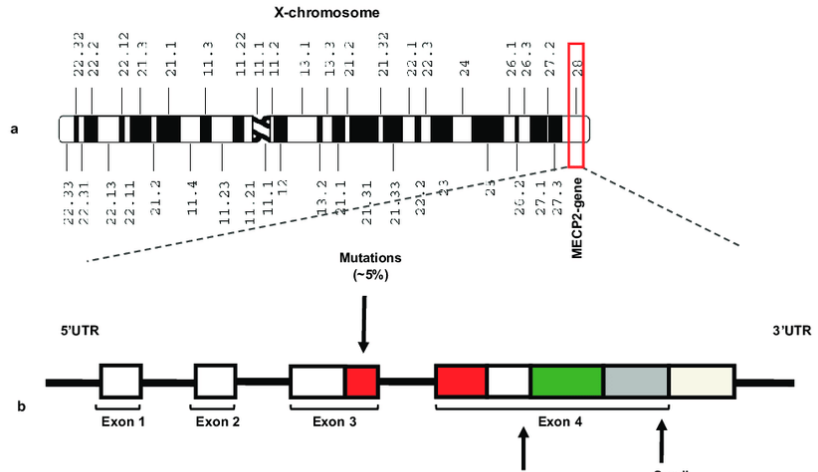
4.1.2. Gen MECP2 i proteïna MeCP2

El gen MECP2 es localitza en un segment de 75.865 parells de bases dins del llibre d'informació dels tres mil milions de parells de bases que existeixen, tal com s'afirma en l'informe *Anales de Pediatria Continuada Síndrome de Rett*, realitzat per (A. Roche Martínez, 2011). Dins del cromosoma X, ocupa la posició Xq28 (Health, 2016).

És l'encarregat de subministrar les instruccions per fabricar la proteïna MeCP2. Aquesta proteïna té influència directe en unes altres 400 proteïnes i cadascuna d'elles està controlada per un gen diferent. Totes juguen un paper rellevant en el desenvolupament del cervell, és per això que la correcta producció de la proteïna MeCP2 és clau en la vida dels organismes. A més a més, està implicada en la regulació de l'expressió de certs gens. És a dir, és l'encarregada d'activar-los o desactivar-los per tal que produeixin les proteïnes quan siguin necessàries (Home, 2015).

Així doncs, pel que fa al cervell, la correcta funció de la proteïna MeCP2 és imprescindible perquè diversos tipus de cèl·lules, incloent-hi les neurones, es desenvolupin adequadament i acabin realitzant la funció que els pertoca (Bird, 2017). A més, tant la MeCP2 com les altres proteïnes sobre les quals té influència, participen en el correcte funcionament de la sinapsis neuronal. Aquesta és la zona on s'estableixen connexions entre les neurones, i per tant es pot concloure que participen en la correcta transmissió d'impulsos neuronals i del creixement de les neurones (Sciences, s.f.). De fet, si hi ha una manca d'aquesta proteïna, com és el cas dels pacients Rett, les neurones no es comuniquen de forma adequada. Dit amb altres paraules, és com si s'intentessin comunicar amb idiomes diferents, i això fa que no es realitzi correctament aquest procés.

Per últim, les mutacions que es poden dur a terme al cromosoma X que afecten el gen MECP2, i que per tant, poden alterar la producció de la proteïna MeCP2 juntament amb totes les funcions que aquesta desenvolupa són les explicades anteriorment a l'apartat del projecte de les mutacions.

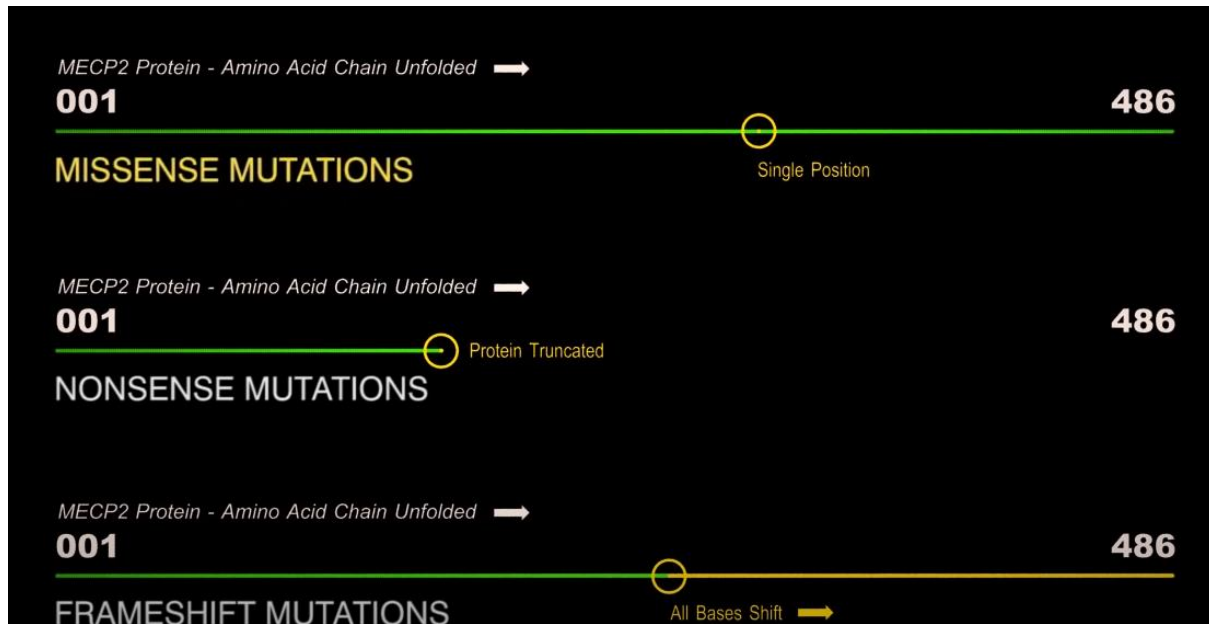


Il·lustració 10: Ubicació de la mutació del gen MECP2 en el cromosoma X
https://www.researchgate.net/figure/Rett-syndrome-and-the-MECP2-Gene-Schematic-representation-of-the-location-of-the-MECP2_fig3_221914164

Aquestes són: inversions, adicions o delacions, i són les

que tenen lloc tant a les alteracions del gen MECP2 com dels dos gens que es comentaran a continuació. Depenent del canvi de base nitrogenada que es produeixi, pot ser que acabi sent una mutació silenciosa si hi ha una inversió, és a dir, un canvi d'una base per una altra que no alteri la producció de la proteïna corresponent (tal com es pot veure a la primera part de la imatge); pot ser que es produeixi una inversió, addició o delació que faci que s'aturi la cadena de producció de la proteïna, creant un codó stop⁵ que aturi la cadena de la seva síntesi, i per tant, aquesta quedi inacabada i no sigui funcional (tal com es pot veure a la part central de la imatge); o pot ser que tingui lloc una inserció o delació que canviï tot l'ordre de lectura del codi genètic, i per tant, produeixi una part de la proteïna correctament però a partir de la mutació no es formi l'adequada (tal com es pot veure a la part inferior de la imatge).

⁵ Seqüència de bases nitrogenades que codifiquen per un aminoàcid que atura la cadena de síntesi de proteïnes, i per tant, la proteïna queda inacabada, fent que no pugui realitzar la seva funció correctament.



Il·lustració 11: Tipus de mutacions causants de la síndrome de Rett https://youtu.be/eTzfA5_CdXg

4.1.3. Gen CDLK5 i proteïna CDLK5

El gen CDKL5 igual que l'explicat anteriorment es troba lligat al cromosoma X, concretament a la regió Xp22 (Medicine, 2020). La mutació en aquest gen provoca una de les formes atípiques de la Síndrome de Rett denominada variant de Hanefeld. Aquesta es caracteritza per l'aparició de crisis avançades durant els primers mesos de vida, les quals són precedides pel desenvolupament dels típics trets i símptomes de la síndrome de Rett (Armstrong, 2020).

Pel que fa al gen en concret, conté la informació per fabricar una proteïna present a totes les cèl·lules del cos. Tot i això, la regió en què es troba més activa i en la qual la seva presència és més essencial és la del cervell.

La proteïna CDLK5 presenta cinc isòtops, és a dir, cinc variacions. Aquestes són diferents entre elles en quant a grandària i també en les zones on són més abundants. Segons varis estudis realitzats per *Health Institute*, la proteïna està associada amb la formació, el

creixement i el moviment de les neurones, i també amb la divisió cel·lular i la sinapsis neuronal (Health, 2018).

Per últim, la proteïna CDLK5 actua com la cinasa⁶, donant lloc a l'alteració de la funció de la proteïna MECP2. Així doncs es dona explicació a que la resta de símptomes coincideixin amb la síndrome de Rett clàssica, ja que a part de tenir el CDLK5 mutat, l'afecció d'aquest desencadena al mal funcionament de les proteïnes MECP2. És per aquest motiu que les persones amb aquest gen mutat solen tenir problemes més greus, ja que tenen afectades les funcions del MECP2 i a més a més les del mateix CDLK5. (Bahi-Buisson N, 2012).

con epilepsia precoz y se localiza en el cromosoma X (Xp22.13)^{3, 29} (fig. 2).



Figura 2. Localización del gen *CDKL5*.

Il·lustració 12: Localització del gen CDLK5 al cromosoma X <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0370410615001333-gr2.jpg>

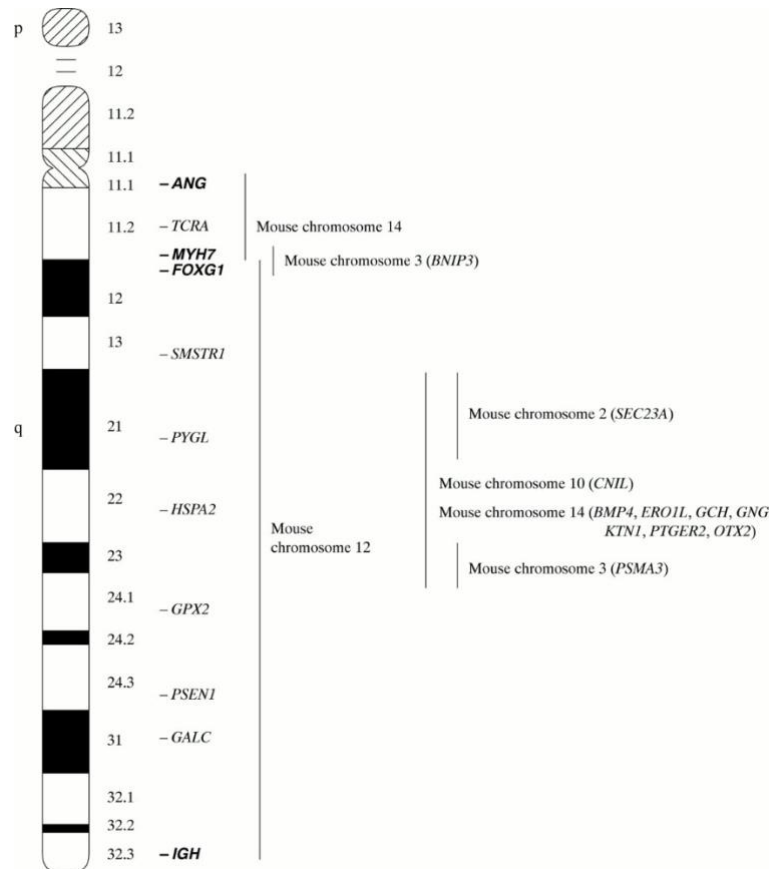
4.1.4. Gen *FOXP1* i proteïna *forkhead box G1*

La mutació del gen *FOXP1* és la causant de la forma més severa del síndrome de Rett atípic. Aquesta, és la variant congènita, també anomenada variant Rolando, i fa que els símptomes que normalment es presenten a l'any i mig de vida, es presentin durant els tres primers mesos. La mutació està ubicada a la regió 14q11-q13 del cromosoma 14, és a dir, que no és present en el cromosoma X com les dues anteriors.

Aquest gen conté la informació per formar una proteïna coneguda com a *forkhead box G1* (NCBI, 2020). Aquesta proteïna participa en el procés de transcripció, per tant, ajuda a regular l'expressió d'altres gens. Concretament, actua com a un repressor, és a dir, és l'encarregada d'aturar l'activitat de certs gens quan aquests no són necessaris (García, 2017).

⁶ Enzim capaç de canviar l'activitat d'altres proteïnes adherint-los un grup fosfat

Els investigadors creuen que aquesta proteïna juga un paper important en el desenvolupament mental, específicament en una part del cervell que controla la major part de l'activitat voluntària de l'individu, el llenguatge, les percepcions sensorials, l'aprenentatge i la memòria (FEDER, 2014).



Il·lustració 13: Ubicació del gen FOXG1 al cromosoma 14
<https://jmg.bmj.com/content/39/2/81>

4.2. Causa

Com s'ha vist, la síndrome de Rett és causada per una mutació. Cal recordar que, de fet, tots nosaltres patim mutacions. En el moment en que els 23 cromosomes de cada progenitor realitzen la recombinació genètica, és a dir, es mesclen entre ells per tal de donar lloc a nous éssers únics, tenen lloc petits canvis en els quals alguns parells de bases no s'alinen correctament. Això succeeix durant la primera fase de la divisió cel·lular. La majoria d'aquests canvis genètics tenen lloc en zones en què no s'afecta biològicament a l'individu. Malgrat això, a vegades aquests canvis, i per tant, aquestes mutacions, tenen lloc en gens funcionals i acaben provocant greus alteracions (Armstrong, sense data).

Concretament, se sap que el gen que es troba alterat en els casos de síndrome de Rett clàssica és el MECP2, que tal com s'ha especificat, es troba situat en el cromosoma X. Tot i això, recents estudis també han inclòs altres gens com el CDKL5 i el FOXP1 com a responsables de la síndrome de Rett atípica (Armstrong, 2020). El fet de que aquests estiguin inclosos i un d'ells (FOXP1) no es trobi situat en el cromosoma X fa que augmentin els casos de nens que la pateixen. Tot i conèixer els gens majoritàriament afectats, no sempre es manifesta la mateixa afectació ni té lloc la mateixa forma, i això és el que dona lloc a la varietat simptomàtica que té aquesta síndrome. De fet, tant les delacions, com altres tipus de mutacions, poden acabar donant lloc a un cas de la síndrome de Rett, i no tenen perquè ser ni al mateix gen ni el mateix tipus de mutació perquè això succeeixi. La causa per la qual degut a una mutació en algun d'aquests gens s'acaben desenvolupant una sèrie de símptomes comuns agrupats dins el terme "síndrome de Rett", és l'explicada a continuació:

Per començar, l'alteració del gen MECP2 és responsable de la major part de casos de la síndrome i per tant també ha estat la més estudiada. Aquest gen produeix una proteïna necessària pel desenvolupament del sistema nerviós, especialment del cervell, la MECP2. La mutació produeix que el gen fabriqui quantitats insuficients d'aquesta proteïna o que fabriqui la quantitat òptima però la proteïna pateixi danys i no pugui ser utilitzada per l'organisme. En qualsevol dels dos casos, com que no hi ha suficients unitats d'aquesta proteïna, el cervell no es pot desenvolupar correctament i dona lloc a la síndrome de Rett (Malcolm, s.f.). Els tipus de mutacions que majoritàriament afecten al gen MECP2 són les següents:

Tabla 1. Mutaciones más frecuentes en el gen *MECP2* en pacientes

Mutación <i>MECP2</i>	N (%)
c.502C>T (p. R168X)	29 (11.9)
c.763C>T (p. R255X)	27 (11)
c.473C>T (p. T158M)	24 (9.8)
c.808C>T (p. R270X)	20 (8.2)
c.916C>T (p. R306C)	14 (5.7)
c.880C>T (p. R294X)	13 (5.4)
c.397C>T (p. R133C)	10 (4.1)
c.806delG (p G269fs)	10 (4.1)
c.316C>T (p. R106W)	06 (2.6)
C-ter del	20 (8.2)
Grandes reordenamientos	19 (7.8)

Il·lustració 14: Mutacions més freqüents al gen *MECP2*
<file:///F:/TDR/Eines/Diagnostico-Gen%C3%A9tico-del-S%C3%ADndrome-de-Rett-1.pdf>

Mutación	Exón del gen o dominio de la proteína afectado	Consecuencia de la mutación
ARG133CYS ARG106TRP PHE155SER	Dominio MDB	Disminuye capacidad de MeCP2 de unirse al ADN metilado
1152_1196del	Exón 3, dominio TRD	Origina codón de terminación
ARG270TER	Exón 3	Origina codón de terminación
766_780dup	Dominio TRD	Origina codón de terminación
ARG255TER	Dominio MDB	Mutación sin sentido, se asocia a fenotipos más severos
23_27dupCGCCG	Exón 1	Origina codón de terminación
30_31delCinsGA	Exón 1	Origina codón de terminación
488_489delGG	Exón 3	Origina codón de terminación
710delG	Exón 4	Origina codón de terminación

Otras mutaciones descritas son:

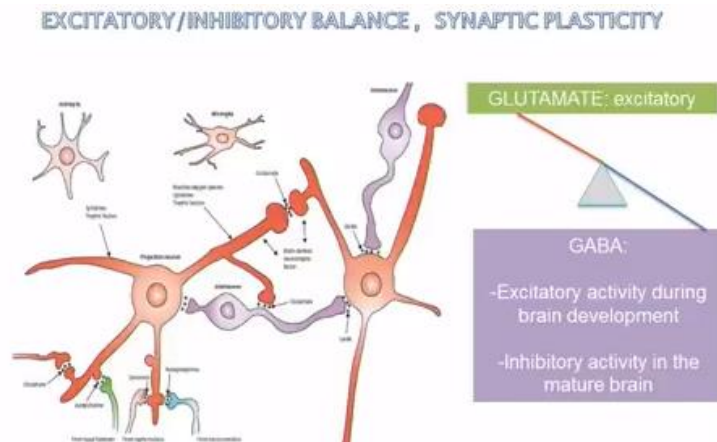
211_212delCC, 1159_1200del, 1159_1203del, ARG306CYS, 76delC, TYR141TER, GLU455TER, LEU100VAL, PRO152ALA, ALA2VAL

Il·lustració 15: Tipus de mutacions del *MECP2* i conseqüències
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615001333>

Els investigadors estan estudiant quina és la funció exacte de la proteïna MECP2 al cervell, i per què degut a la falta d'aquesta no es desenvolupa com s'hauria de desenvolupar. Tot i que encara queda molt camí per endavant, el que s'ha pogut descobrir és que, la proteïna, a part d'actuar com a silenciadora d'altres gens, afectant la producció d'unes altres 400 proteïnes tal com s'ha explicat prèviament, també actua com un dels principals reguladors de l'espai sinàptic (Ormazábal, 2009). Aquest comprèn la zona en que es comuniquen la neurona presinàptica, encarregada d'enviar el neurotransmissor, i la postsinàptica, destinada a rebre el missatge. La funció que realitza la proteïna MECP2 en aquest espai és regular l'expressió de la part postsinàptica, és a dir, dels receptors. Per tant, el problema no es troba en la creació del neurotransmissor, ja que aquest es crea de forma adequada, sinó que es troba en la forma d'utilitzar o expressar el missatge enviat per aquest.

Degut a la falta d'aquesta proteïna, també es desenvolupen una sèrie de fisiopatologies importants com l'afectament de la plasticitat neuronal i el desequilibri entre l'excitació i la inhibició (Reuters, 2011). Aquest equilibri és essencial perquè el cervell es formi adequadament, i com que no està equilibrat en els casos de síndrome Rett, el desenvolupament del cervell de nens i nenes no és el correcte. Això provoca que molts d'ells pateixen microcefàlia i desenvolupin problemes motors. L'equilibri que s'ha de mantenir consta de dos factors:

- L'excitació: comprèn els contactes entre neurones que s'envien neurotransmissors, és a dir, entre les que té lloc l'intercanvi de missatges (part vermella de la imatge). En aquest cas, el neurotransmissor que juga un paper més rellevant és el glutamat.
- La inhibició: part en que hi intervé un altre transmissor anomenat gaba, el qual nega l'intercanvi de neurotransmissors entre neurones (part lila de la imatge).



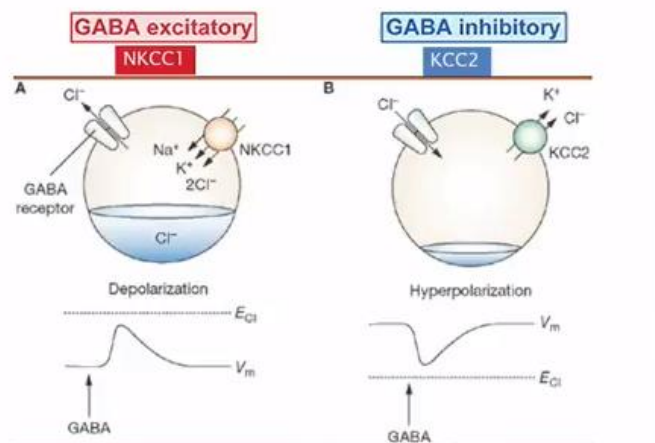
És important que aquests dos estiguin equilibrats per tal d'evitar tant excessos com mancances en la comunicació entre les cèl·lules cerebrals. Tant si hi ha massa flux d'informacions com si n'hi ha massa poc, el cervell no funciona correctament i s'impedeix el seu desenvolupament, per això els nivells han de ser regulats. Tal com indica la doctora García:

« *Debe de haber un equilibrio entre lo que sería el ruido, es decir, la excitación; y el silencio, la inhibición, para que de este modo el diálogo en el cerebro sea fluido* ». (García, 2017)

D'una banda, els neurotransmissors *gaba* mencionats prèviament referent a la funció d'inhibició, són els que es veuen més greument afectats. Aquests consten d'una enervació força àmplia que recorre gran part del cervell, però principalment es situen a la zona de les interneurons. De fet,

« *Podemos afirmar que el síndrome de Rett es una enfermedad gabaergica o mayoritariamente gabaergica* » (Cazola, 2017).

Això és degut a que tot i que el neurotransmissor *gaba* actua com a inhibitori en adults, en infants realitza la funció d'excitació. Aquest fet succeeix perquè en un cervell en ple desenvolupament es necessita molta comunicació per tal de que es formin les neurones, i per tant és essencial que aquest actui com a excitatori. A mesura que l'infant va creixent, especialment quan es troba al voltant dels dos anys d'edat, es produeix un canvi. Aquest consisteix en què el *gaba* passa de ser un neurotransmissor dedicat a l'excitació, a ser-ne un d'inhibidor. Per tal de dur a terme aquest pas, és imprescindible la participació de dues proteïnes transportadores de potassi i clor. Una d'elles és la NKCC1, la qual es troba molt augmentada en els nens petits. Aquesta, introdueix clor dins la neurona, i per contrarestar, el factor *gaba* l'envia a fora. Així és com *gaba* acaba actuant produint un moviment d'excitació. L'altra és la KCC2, la qual apareix quan l'infant ja és més gran. Aquesta s'encarrega d'extreure el clor, i per tant l'hiperpolaritza, és a dir, fa que



Il·lustració 17: Representació de les funcions excitatòries i inhibidores del *gaba*
https://www.youtube.com/watch?v=zL_dU9S6vhw&feature=emb_rel_pause

el *gaba* ja no hagi de dur a terme la funció d'excitació i per tant actuï com a inhibidor. Segons l'estudi *Neurons stay immature* (Duarte, 2013), els co-transportadors es troben a nivells inferiors als normals en els pacients que presenten la síndrome de Rett, principalment la KCC2. Això provoca que les neurones dels pacients no madurin, i per tant es mantinguin com les d'un nen petit, fent que *gaba* mantingui la funció excitatòria durant tota la seva vida.

D'altra banda hi ha els neurotransmissors de glutamat. Aquests, tal com s'ha indicat prèviament, són els principals encarregats de l'excitació del cervell. És a dir, acaben realitzant la funció oposada als anteriors. Malgrat les sospites de que poden veure's afectats també degut a la mutació originària de la síndrome, i per tant, poden ser responsables d'alguns dels símptomes, no hi ha cap estudi consistent que determini com és l'estat glutamatèrgic als cervells Rett. El que si que s'ha pogut determinar és l'augment d'algunes de les subunitats d'aquest neurotransmissor, com la del GluN2A i GluN2B (Katz, 2017). Tot i això, encara queda investigació pendent per arribar a conclusions rigoroses.

A més a més, a part de les funcions comentades, també hi ha altres sistemes relacionats amb la neurotransmissió que es troben afectats. Uns d'ells són els nivells dels co-transportadors dopamina i serotonina alterats. Aquests són encarregats de regular el gen MECP2 (Pan, 2012) i estan localitzats al líquid cefalorraquidi dels pacients. Després de realitzar diversos estudis, s'ha descobert que alguns d'ells presenten nivells baixos d'aquests. Tot i que set dels divuit pacients estudiats presentaven deficiència de serotonina, no s'ha pogut establir cap patró ni cap relació entra aquesta falta de neurotransmissors i la patologia. Això és degut, tal com es pot veure a la

taula inferior, a que no coincideixen ni les edats ni la severitat dels símptomes que presenten. Malgrat la falta de connectivitat entre ambdós fets, s'ha comprovat en diversos pacients que el fet d'augmentar el nivell de serotonina disminueix alguns dels símptomes. Un d'aquests casos és el descrit per la neuròloga García, en el qual es va reduir per complert la severa

DOPAMINE (HVA) AND SEROTONIN (5-HIAA) IN THE CSF OF PATIENTS

AGE	MUT	PHENOTYPE	HVA	5-HIAA
2	MECP2 c.763C>T (p.Arg256X)		N	Low
2	C502T # MECP2		N	Low
2	MECP2 c.763C>T (p.R256X)		N	Low
3	MECP2 c.808C>T (p.Arg270Ser)	SEVERE	N	N
4	MECP2 c.925C>T (p.R309W)		N	N
4	MECP2 c.925C>T (p.R309W)		N	N
4	MECP2 c.905C>A (p.P302H)		N	N
5	MECP2 c.916C>T (p.R306C)		N	N
5	MECP2 c.916C>T (p.R306C)		N	N
6	MECP2 c.1461+99ins A		N	N
6	MECP2 c.316C>T (p.Arg106Tyr)	SEVERE	N	Low
6	MECP2 c.316C>T (p.Arg106Tyr)	SEVERE	N	Low
6	MECP2 c.808C>T (p.R270X)		Low	Low
8	MECP2 c.410A>G (p.E137G)		N	N
8	MECP2 c.763C>T (p.R256X)		N	N
13	c.961_1189del (p.Lys321GlyfsX8)		N	Low
16	MECP2 c.880C>T (p.R294X)	SEVERE	N	N
19	MECP2 c.880C>T (p.R294X)		Low	N

Il·lustració 18 Nivells de serotonina i dopamina en pacients amb síndrome de Rett. Proporcionat per: Judith Armstrong

apnea d'un pacient gràcies a l'aplicació de serotonina (Serotonin effects, 2012).

A part d'això, tal com s'ha assenyalat prèviament, a més de ser una síndrome causada per la mutació del MECP2 i tots els problemes que suposa en l'àmbit de neurotransmissors regulats per aquest, també s'han trobat casos de pacients amb altres gens afectats i simptomatologies semblants. Aquests són els que han acabat donant lloc a les varietats que existeixen de la síndrome, les quals són explicades posteriorment. Els casos dels quals es parla són els que afecten als gens CDKL5 i FOXP1, que tot i ser força més severes que els clàssics, també s'agrupen dins d'aquesta síndrome pel fet de compartir la majoria dels símptomes. Tal com s'afirma a l'entrevista realitzada a la doctora Judith Armstrong (veure annexos):

“Si el gen mutat és el CDKL5, la clínica no és tant semblant al MECP2 sinó que és molt més greu i les crisis epilèptiques, a diferència dels MECP2 apareixen abans dels cinc anys. Els pacients amb el FOXP1 mutat també tenen una clínica molt més greu, ja que presenten una hipotonia molt més severa.” (Armstrong, 2020)

La raó per la qual diferents mutacions donen lloc a la mateixa síndrome està sent investigada, i encara queda molt camí per recórrer.

Per últim, també se sap que hi ha una sèrie de gens actualment desconeguts que són responsables de variants semblants al síndrome de Rett. De fet, tal com afirma la doctora Pineda, a l'Hospital Sant Joan de Déu s'està treballant en aquest aspecte, per tal de localitzar els gens causants que avui en dia encara resten en la ignorància (Pineda, s.f.).

4.3. Síntomes

Les manifestacions clíniques dels pacients que pateixen la síndrome de Rett solen aparèixer a partir dels sis mesos de vida. És a dir, inicialment, els nadons neixen de forma normal i comencen a desenvolupar-se com qualsevol altre nen amb condicions sanes. Tot i això, ja presenten el gen causant de la malaltia mutat, i això comença a notar-se en el seu desenvolupament a partir dels sis mesos d'edat. Aquest és el moment en què la proteïna que hauria de produir el gen pren un paper més important. Degut a que la mutació altera la producció d'aquesta proteïna, produint-ne menys quantitat de l'òptima, es comencen a fer evidents una sèrie de símptomes.

Els més comuns en la major part dels nens que pateixen la síndrome de Rett són els següents (Clínic, 2018):

- **Retràs en el desenvolupament:** El creixement del cervell dels nadons adopta una velocitat inferior a la normal durant els primers mesos de vida del nen. És per aquest motiu, que la majoria de pacients presenten microcefàlia, és a dir, una mida inferior del cervell a la normal. A més a més, a mesura que el nen va creixent, aquest retràs en el desenvolupament es fa evident en altres zones del cos.
- **Pèrdua de capacitats motrius:** La major part dels pacients perden el moviment i la coordinació. Uns dels primers signes que apareixen representant aquest fet són el moviment reduït de les mans i la dificultat per gatejar o caminar. Aquest conjunt d'habilitats solen perdre's de forma ràpida al principi del desenvolupament, i a mesura que el nen creix el ritme passa a ser més gradual. Quan el pacient ja ha arribat a l'edat adulta, també es detecta debilitat i rigidesa en els músculs. Això provoca l'increment d'espasmes o postures anormals.
- **Pèrdua de la capacitat de comunicació:** Majoritàriament els pacients que presenten les mutacions causants de la síndrome de Rett no solen arribar a desenvolupar el llenguatge. Generalment, només arriben a poder pronunciar algunes paraules bàsiques, i en la major part dels casos, aquestes es perden durant l'etapa de regressió de la malaltia que s'explica posteriorment. A part de perdre la capacitat de parla, durant els primers mesos també solen presentar trets propis d'altres trastorns com l'autisme. És a dir, perden el contacte visual, i s'aïllen socialment perdent l'interès per les persones o

joguines del seu entorn. És per aquest motiu que a vegades es confon el diagnòstic dels casos Rett amb alguns de malalties semblants.

Tot i que els pacients solen perdre l'habilitat del llenguatge de forma sobtada, també poden arribar a recuperar el contacte visual i fins i tot a adquirir mètodes de comunicació no verbal.

- **Moviments estereotipats de les mans:** És un dels trets més característics de la síndrome. Els pacients realitzen moviments repetitius amb les mans, els quals solen anomenar-se “rentat de mans”. Aquests són descrits com a estereotips, i poden ser de diversos estils com fregar les mans de forma continuada, pressionar-les, posar-se-les a la boca, aplaudir, donar-los-hi cops etc.
- **Moviments oculars anormals:** Aquest no és un dels símptomes més comuns, però alguns dels pacients tendeixen a realitzar moviments estranys amb els ulls com mirades fixes intenses, parpellejos anormals o creuar els ulls.
- **Problemes respiratoris:** Aquests inclouen la retenció de la respiració, la hiperventilació (respiració de forma agitada i continuada, amb una velocitat superior a la normal), l'exhalació forçada de l'aire o saliva... Aquests problemes solen presentar-se durant el dia, però altres com la respiració intermitent poden tenir lloc durant les hores de son.
- **Irritabilitat:** A l'etapa de creixement, els nens amb la síndrome de Rett solen tornar-se més moguts i irritables. De fet, alguns comencen a presentar períodes de plors i crits de forma sobtada, sense causa aparent. Altres, poden presentar problemes com l'ansietat.
- **Discapacitat cognitiva:** De la mateixa forma que es produeix un retràs en el desenvolupament físic, també es produeix un retràs en el desenvolupament mental. Aquest va lligat amb una pèrdua del funcionament intel·lectual.
- **Convulsions o atacs epilèptics:** És un dels símptomes més típics de les persones amb la síndrome de Rett. No solen produir-se durant tota la vida del pacient, però si en certes etapes d'aquesta.
- **Escoliosis:** També és molt freqüent en la síndrome de Rett, i es caracteritza per una curvatura anormal de la columna vertebral. Normalment no apareix fins al voltant dels deu anys d'edat, i a mesura que el pacient creix, es va

agreujant. Hi ha casos en que s'ha d'arribar a la cirurgia per corregir curvatures molt greus.

- **Alteracions del son:** Tot i no ser un dels símptomes més comuns, afecta a certs pacients. Es caracteritza per no seguir el patró habitual del son, dormint durant certes hores del dia i mantenint-se despert de nit, o presentar dificultats per adormir-se degut a la irritabilitat.
- **Ritme cardíac irregular:** És un dels problemes més greus que poden aparèixer. De fet, pot tenir com a conseqüència la mort sobtada del nen. Afortunadament no és un dels símptomes més comuns i molts pacients no arriben a presentar-lo mai.
- **Altres símptomes:** A part dels descrits, també poden presentar ossos prims i fràgils, propensos a trencar-se; mans i peus petits i freds; problemes d'alimentació caracteritzats per la dificultat d'empassar i mastegar; problemes intestinals com el restrenyiment i bruxisme, és a dir, el fregament constant de dents.

Aquest conjunt de símptomes acaben provocant que els pacients adoptin fisiologies característiques com les que es poden observar a continuació:



Il·lustració 19: Representació d'una pacient afectada per la síndrome de Rett, amb el gest característic del moviment estereotípic
<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.granadadigital.es%2Fsindrome-de-rett-cuando-el-director-de-orquesta-falla%2F&>



Il·lustració 20: Representació d'escoliosis, presentada per la major part dels pacients Rett
https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2FFigura-3-Figura-representativa-de-3-pacientes-con-escoliosis-idiopatica-grave-intervenida_fig1

4.4. Formes de diagnòstic

El diagnòstic de la síndrome de Rett es pot dur a terme de dues maneres. En un inici, per tal de dur-lo a terme es van establir una sèrie de criteris que havien de ser complerts pel pacient, i a través d'una taula s'acabava confirmant si es tractava d'un cas Rett (Hernández, 2012). Tot i això, hi ha una àmplia diversitat de síndromes semblants que mitjançant una simple exploració física poden ser confosos per la síndrome de Rett. És per això que per tal de confirmar el diagnòstic definitiu es sol sotmetre el pacient a un test genètic.

Actualment, gràcies als avenços tècnics en l'àmbit de la medicina i als estudis que han precisat on es localitzen les mutacions causants de la síndrome Rett, les manifestacions clíniques no s'utilitzen com a mitjà únic ni exclusiu de diagnòstic. Enlloc d'això, aquestes s'acompanyen de l'estudi genètic en el qual s'acaba confirmant mitjançant l'estudi del genoma si realment es tracta d'un cas d'aquesta síndrome o si per contra, es tracta d'algun síndrome semblant.

Per tant, pel que fa als mètodes de diagnòstic es pot concloure que s'utilitzen els dos següents:

4.4.1. Exploració física

En una primera visita s'estudien les manifestacions clíniques que presenta el pacient, és a dir, els símptomes d'aquest. Per fer-ho hi ha tres tipus de criteris que van ser establerts per Rett i Hargberg, en els que els especialistes es fixen per diagnosticar la malaltia (Fenwick, s.f.):

- **CRITERIS ESSENCIALS:** Inclouen el conjunt de símptomes que ha de presentar el pacient per tal de ser diagnosticat com a Rett (Fenwick, s.f.).

Aquests són els següents:

- Període de desenvolupament normal fins al 6-18 mesos, seguits d'una pèrdua d'habilitats i una posterior estabilització
- Pèrdua parcial o total de les habilitats manuals
- Pèrdua parcial o total del llenguatge oral
- Incapacitat o dificultat per gatejar o caminar

- Estereotips manuals (aleteig, rentat, mà-boca, rascat...)
- CRITERIS DE SUPORT: Engloba el conjunt de símptomes que el pacient no ha de perquè presentar estrictament. Tot i això, són freqüents a la gent que pateix la malaltia (Kasulín, 2013). Són:
 - Alteracions de la respiració en estat de vigília (apnea, hiperventilació)
 - Bruxisme⁷
 - Alteració del patró usual de son
 - To muscular inferior al normal
 - Alteracions de la vascularització perifèrica (mans i peus petits i freds)
 - Escoliosis⁸ i cifosis⁹
 - Retràs del creixement
 - Microcefàlia adquirida
 - Atacs de riure o de crits fora de context
 - Disminució de la resposta al dolor
 - Comunicació visual intensa
- CRITERIS D'EXCLUSIÓ: Són el conjunt de criteris que permeten a l'especialista descartar de que es tracti d'un cas de síndrome de Rett, ja que són propis d'altres malalties semblants (Kasulín, 2013). Aquests són:
 - Hipertrofia d'òrgans o signes d'altres signes de malalties
 - Atrofia òptica
 - Microcefàlia en el naixement
 - Signes de lesions cerebrals adquirides al període prenatal
 - Signes d'una malaltia metabòlica identificable o d'una malaltia neurològica progressiva
 - Trastorns neurològics adquirits, consecutius a infeccions o traumatismes cranials importants

Per tal d'acabar diagnosticant una forma clàssica de la síndrome de Rett el pacient ha de presentar de forma obligatòria el cinc criteris essencials. En canvi,

⁷ Fricció de les dents de forma constant

⁸ Desviació lateral de la columna vertebral (en forma de S o de C)

⁹ Curvatura fisiològica de la columna vertebral en la regió toràcica (en forma de gepa)

per tal de diagnosticar una de les varietats atípiques de la malaltia, les quals s'especifiquen més endavant, el pacient ha de presentar com a mínim dos criteris essencials i cinc de suport.

Per últim, tot i que una persona presenti els criteris essencials i alguns dels de suport, si en presenta un d'exclusió es descarta de forma directe el diagnòstic de la síndrome de Rett i s'han de buscar altres patologies similars(Fenwick, s.f.).

4.4.2. Estudi genètic

L'estudi genètic és la prova que es realitza posteriorment a la sospita d'un cas de síndrome de Rett. Es duu a terme per tal de confirmar el diagnòstic, i es fa mitjançant l'anàlisi d'ADN.

Consisteix en extraure una petita quantitat de sang del pacient, la qual és enviada a un laboratori on se n'extraurà l'ADN de les cèl·lules presents a la mostra. A través del material genètic es realitza una seqüenciació de les zones desitjades per tal de detectar anomalies en algun dels gens causants de la síndrome. Aquests indicis permeten determinar la gravetat del trastorn i al mateix temps confirmen el diagnòstic. (Clínic, s.f.)

Un cop s'ha diagnosticat la malaltia és convenient conèixer-ne la gravetat per tal d'aplicar-hi les teràpies i tractaments adequats. La severitat de la síndrome, com s'ha mencionat, varia segons el gen afectat, però també segons la zona alterada d'un mateix gen. Aquest fet pot saber-se a través de dues vies:

- L'estudi genètic que tal com s'ha vist pot donar informació sobre la gravetat de la síndrome.
- La taula de severitat de les manifestacions clíniques de la síndrome . Aquesta, és una graella que consta de nou criteris presents en tots els pacients, i puntuacions de 1-3 en cadascun d'aquests. La puntuació que s'obté de cada criteri depèn de l'edat en què ha aparegut.

Aquesta taula ha estat desfasada recentment degut a que l'avenç en els estudis genètics ha facilitat aquesta opció, i ha acabat reemplaçant a la graella (Armstrong, 2020). No obstant, va ser utilitzada durant anys en gran part dels hospitals.

La taula mostrada a continuació és la antigament utilitzada per (Déu, 2001):

Table 1

Check list showing the severity grading of the clinical features.

	Score	Definition		Score	Definition
Age of onset of first sign	3	0 -12 mo	Respiratory function	0	no dysfunction
	2	12 – 24 mo		1	hyperventilation and/or apnea
	1	> 24 mo			
Microcephaly	0	absent	Epilepsy	0	absent
	1	present		1	present and controlled
Sitting alone	0	acquired < 8 mo		2	uncontrolled or early epilepsy
	1	seat and maintains	Hands use	0	acquired and conserved
	2	seat and lost		1	acquired and partially conserved
	3	never acquired		2	acquired and lost
		3		never acquired	
Ambulation	0	acquired < 18 mo	Onset of stereotypies	0	> 10 years
	1	acquired < 30 mo		1	> 36 mo
	2	acquired > 30 mo		2	18 – 36 mo
	3	lost acquisition			
	4	never acquired			
Language	0	preserved and propositive	Date of Birth:		
	1	lost	Date evaluation:		
	2	never acquired			

Il·lustració 21: Taula per determinar la severitat de la síndrome de Rett
 Proporcionada per: Judith Armstrong

4.5. Variants i fases de la síndrome de Rett

La malaltia de la síndrome de Rett no presenta una única varietat de símptomes ni un únic grau de gravetat. Això és degut a que el trastorn pot ser causat per mutacions en diversos gens, i cadascun d'aquests afecta de forma més o menys severa. Els diversos conjunts de símptomes que presenten els diferents pacients s'han agrupat en sis variants diferents, de les quals una és la més comuna i les altres són més poc freqüents.

Així doncs, dins de la síndrome de Rett, a part de la denominada "variant clàssica", que és responsable del 70-80% dels casos d'aquesta malaltia (Campos-Castelló, 2007), també existeixen quatre variants atípiques: la forma congènita, l'epilèpsia precoç o varietat de *Hanefeld*, la regressió tardana i la conservació del llenguatge o *Zapella* (Marfa, 2011).

Cal destacar que totes les varietats presenten un mateix patró d'evolució que és característic del síndrome de Rett. El fet de que s'hagin classificat quatre formes atípiques és degut a que hi ha pacients que no compleixen tots els criteris principals, però es comporten en molts aspectes com els pacients amb la forma clàssica. L'únic que sol variar és la gravetat. De fet, es poden diferenciar entre elles per tres motius principals (Europe, 2008):

- L'origen dels símptomes: no totes les variants són causades per alteracions en el mateix gen o en la mateixa part d'aquest.
- La gravetat dels símptomes: depenent de la zona on afecta la mutació, la severitat dels símptomes variarà. És a dir, serà més o menys greu segons el gen afectat i segons com s'hagi vist afectat.
- L'edat de manifestació dels símptomes: en funció de la variant, els símptomes es presentaran en una fase més o menys prematura de la vida del pacient.

4.5.1. Síndrome de Rett clàssica

La Síndrome de Rett clàssica és l'expressió del fenotip més freqüent en aquesta malaltia. És causada per la mutació al gen MECP2 i és una varietat que va ser descrita per Rett i Hargberg. Per ser diagnosticada, ha de presentar els cinc criteris essencials de diagnòstic.

Com s'ha mencionat, tant els pacients que pateixen la varietat clàssica de la malaltia com els que pateixen alguna de les variants atípiques solen presentar una mateix patró d'evolució. Aquest és el característic del síndrome de Rett i tot i que pot haver-hi excepcions, sol dividir-se en quatre fases que han estat descrites per les doctores (Marfa, 2011) en l'informe de pediatria continuada sobre la Síndrome de Rett. Les etapes són les següents:

1) FASE DE NORMALITAT CLÍNICA

Els primers sis mesos de vida de l'infant solen ser normals. Només es presenten certs trets característics que poden servir de pista per realitzar el diagnòstic, però tot i això, no és evident que presentin la síndrome.

En general, sol haver-hi una adquisició d'habilitats inferior a la normal. També poden detectar-se comportaments estranys com l'asimetria en moviments facials, o la velocitat del parpelleig.

Alguns pares també han descrit un excés de tranquil·litat o d'irritabilitat en el nadó, i dificultats per gatejar o per mantenir-se assentats en una posició estàndard.

Per últim, algun dels pacients també ha arribat a presenciar microcefàlia, però tot i ser un fet objectiu, no és comú en tots els nens.

2) FASE DE REGRESSIÓ

L'etapa que compren el temps transcorregut entre els sis i els dotze mesos de vida de l'infant sol ser la més complicada. S'anomena "de regressió" perquè els pacients perden gran part de les habilitats adquirides fins aquest moment, i pateixen la instauració d'un dèficit cognitiu greu. La causa d'això és el mal funcionament del gen mutat, el qual deriva en una mancança de la proteïna MECP2. També sol ser el moment en que s'acaba diagnosticant la síndrome de Rett.

En aquest període es detecta una pèrdua de les habilitats manuals, del llenguatge adquirit fins el moment, de l'interès social, i de les capacitats motrius. Tot això provoca que alguns pacients no arribin a caminar ni a mantenir-se drets, a més de tenir problemes d'equilibri que persisteixen fins l'edat adulta.

A partir dels dotze mesos també apareixen les típiques estereotípies manuals com el rentat de mans que, tot i que puguin semblar inofensives, arriben a desembocar amb grans incapacitats, ja que interfereixen en l'habilitat manual i causen ferides. Afortunadament solen ser menys freqüents durant l'edat adulta.

3) FASE D'ESTABILITZACIÓ

Després de les nombroses pèrdues d'habilitats arriba la fase d'estabilització. En general sol ubicar-se entre els dos i els deu anys d'edat, i és una etapa en la qual ja no hi ha més deficiències, sinó una millora progressiva del contacte social. És el període en el què si es segueixen les teràpies adients es pot arribar a millorar la motricitat, i inclús es pot recuperar l'ús parcial de les mans o l'articulació de certes paraules.

Malgrat això, no tots els pacients tenen la mateixa capacitat d'assolir-ho, ja que depèn de com siguin els afectes de la mutació present.

Tot i les millores en certs aspectes, també és la fase en què apareixen certes complicacions associades amb la síndrome com les epilèpsies, les convulsions i el bruxisme entre altres.

4) FASE DE DECLINACIÓ

Aquesta fase no és assolida per tots els pacients, però sí per alguns d'ells. Es caracteritza per ser un període de deteriorament de les facultats, manifestat per l'empitjorament de la mobilitat, canvis d'humors constants, hàbits depressius, falta d'energia i d'interès, i inclús en alguns casos s'arriben a presentar trets parkinsonians. Sol començar després dels 10 anys d'edat, i pot durar anys o inclús dècades. Com s'ha anomenat, sol ser caracteritzada per la mobilitat reduïda, debilitat muscular, contractures articulars i escoliosis.

També és un període en què les convulsions solen presentar-se amb menys freqüència i els aspectes comunicatius i les habilitats manuals solen mantenir-se o inclús poden arribar a millorar lleument.

Aquestes diferents etapes no són iguals per tots els pacients ni es presenten sempre durant les edats especificades en cadascuna d'aquestes. Tot i això, és el patró d'evolució general de la malaltia descrit per especialistes.

En la major part dels casos de la síndrome de Rett clàssica, aquest patró és seguit de forma força semblant pels pacients. No obstant, les formes atípiques solen presentar variacions en temes de gravetat i duració dels períodes assenyalats. És a dir, hi ha persones que comencen les diferents fases més tard o abans del previst, i que les pateixen més o menys temps amb més o menys intensitat que d'altres. Tot depèn del tipus de mutació i de com afecta aquesta a cada pacient en concret.



Il·lustració 22: Pacient afectada de síndrome de Rett clàssica
Font pròpia

4.5.2. Variació atípica de forma congènita

La variant atípica congènita és una de les formes atípiques de la síndrome. A diferència de la clàssica, en aquesta no hi ha un període de normalitat inicial, sinó que els símptomes típics del període de regressió s'avancen i es presenten en edats molt més prematures. És per aquesta raó que es considera més greu. (Armstrong, 2020)

Dins d'aquesta forma atípica s'hi inclouen els pacients que pateixen la mutació al gen FOXP1, que tal com s'ha descrit prèviament, solen ser força més greus que els casos clàssics.

La gent que pateix aquesta afecció presenta hipotonia i retràs global del desenvolupament des dels primers mesos de vida, sense esperar a arribar a la fase de regressió (Armstrong, 2020). Seguidament, apareixen els estereotips i microcefàlies, que en el cas d'aquest grup d'afectats solen ser més severes. A més a més, per tal de ser diagnosticats com a síndrome de Rett atípic, s'han de complir un mínim de dos criteris essencials i cinc de suport dels mencionats prèviament.

4.5.3. Variació atípica d'epilèpsia precoç (varietat de Hanefeld)

La forma atípica d'epilèpsia precoç es presenta quan els pacients pateixen crisis epilèptiques durant les primeres sis o deu setmanes de vida. Sol succeir quan el gen afectat és el CDKL5, tot i que també pot aparèixer si les mutacions estan situades al MECP2.

En general, és freqüent tenir epilèpsies entre els pacients de síndrome de Rett, però normalment es manifesten en edats més avançades. És per això que el fet de que es presentin en edats tant prematures augmenta el risc pels nadons i es considera una de les varietats greus.

Els casos d'epilèpsia precoç presenten estereotípia com els anteriors, però aquesta apareix més endavant, després de l'inici de les convulsions. Aquestes últimes solen ser tractades amb fàrmacs antiepilèptics, els quals s'afegeixen a les teràpies i tractaments usuals de les altres variants. (Fabio, 2016)

4.5.4. Variació atípica de regressió tardana

La variació atípica de regressió tardana es caracteritza per pacients que assolixen la fase de regressió després dels dos anys i mig, i que en general presenten la mutació en el gen MECP2. Sol ser una forma més lleu ja que no manifesta el quadre de síndrome de Rett clàssic fins al voltant dels deu anys.

En aquests casos, el desenvolupament que van adquirint fins els deu anys és inferior al normal, de fet, els pacients solen presentar un coeficient intel·lectual inferior a 50. Solen ser nens i nenes amb dificultat per adquirir el llenguatge i l'habilitat de caminar, però tot i això, un cop arriben a la fase de regressió, entre els 10-15 anys, acaben mantenint moltes més capacitats adquirides prèviament que no pas les que mantenen els pacients amb forma clàssica. Solen ser persones que no adquireixen el típic fenotip dels casos Rett fins haver passat la pubertat. (Armstrong, s.f.)

4.5.5. Variació atípica de conservació del llenguatge (Zapella)

La variació atípica de conservació del llenguatge es produeix en pacients que no perden completament l'habilitat de parlar, o si més no, el recuperen progressivament entre els vuit i els deu anys de vida. Són persones que poden acabar articulant frases senzilles, i inclús poden arribar a expressar verbalment pensaments i emocions. (Marfa, 2011)

Igual que la forma anterior, és considerada una de les varietats lleus de la síndrome. Això és perquè la gent que la pateix, a diferència de la major part dels nens i nenes amb síndrome de Rett, pot arribar a parlar.

4.5.6. Variació atípica de forma fruste

La forma fruste constitueix el 15% de les formes atípiques (Cooperfin, 2014). En aquesta variant el període de regressió es produeix entre el primer i el tercer any de vida, i no es sol realitzar un diagnòstic clínic definitiu fins als 10-12 anys del pacient. Pel que fa als altres aspectes sol ser semblant a la variant clàssica.

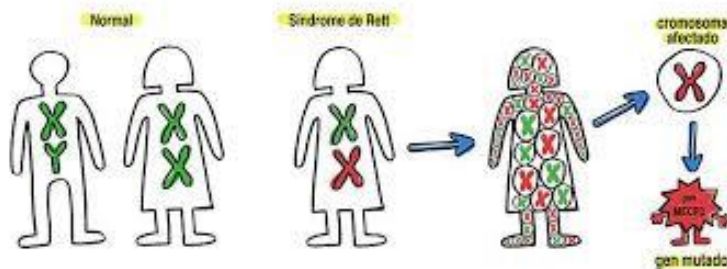
4.6. Herència

L'herència biològica són el conjunt de processos a través dels quals les característiques físiques, bioquímiques o morfològiques dels sers vius passen dels progenitors als descendents. Això és degut gràcies als gens, que com s'ha especificat anteriorment, són les unitats que contenen la informació genètica. (Raffino, 2020)

Actualment es creu que la síndrome de Rett és deguda a una mutació espontània, i per aquest motiu, en el 99'9% dels casos no s'hereta de pares a fills. Tot i això, també cal remarcar que és una malaltia que presenta una genètica estranya, ja que no es tracta d'una única mutació a la cadena d'ADN de la zona que codifica per la proteïna MeCP2, sinó que hi ha moltes zones de l'ADN que poden ser alterades per tal d'acabar donant lloc a aquesta mateixa síndrome. De fet, encara s'està investigant quines mutacions acaben donant lloc als casos Rett, i quines no. (V., 2012)

Es pot afirmar que no es tracta d'una malaltia hereditària en la major part dels casos, sinó que es produeix per mutacions espontànies que tenen lloc als gens dels òvuls o dels espermatozoides. Això significa que succeeixen per atzar i no pas perquè algun dels progenitors ja presentés aquesta mutació. (Developement, 2018)

Malgrat això, existeix un percentatge inferior a l'1% de que es presentin més d'un cas Rett en una mateixa família. Aquest fet pot veure's lligat a que la malaltia presenti un cert grau d'heretabilitat en aquests casos concrets. Les famílies que presenten recurrència de mutació en el gen MECP2 és degut a que les mares són asimptomàtiques portadores de la mutació. Tenen la possibilitat de ser asimptomàtiques perquè el cromosoma X que tenen activat en totes les cèl·lules de l'organisme és el sa en comptes del mutat. Això els permet poder transmetre la mutació als seus progenitors i no patir-ne les conseqüències elles mateixes. (col, 2001)



4.7. Tractaments

En primer lloc, és important remarcar que desafortunadament no existeix cap medicament per curar de forma permanent la síndrome de Rett. Des del descobriment de la malaltia fins a l'actualitat, s'ha estat investigant i s'han dut a terme importants descobriments pel que fa a les bases genètiques de la síndrome. També s'han estat realitzant assajos clínics, i s'han considerat possibles cures que es troben en període de proves. A més a més, els avenços tècnics en el camp de la medicina han obert portes al llarg dels anys que en un inici no podien ser contemplades, com l'edició genètica a través del CRISPR.

Pel que fa a les formes de tractar la malaltia que es troben disponibles actualment, hi ha: les teràpies i els tractaments farmacològics. Cal destacar que també hi ha certes cures que es troben en fase d'assajos clínics, tot i això, aquestes es troben en procés de recerca i encara no n'hi ha cap que hagi superat totes les fases per poder ser aplicada a humans. En canvi, les teràpies i els fàrmacs, s'utilitzen per millorar la qualitat de vida dels pacients però en la major part dels casos no garanteixen una millora, sinó que es solen utilitzar per estabilitzar la malaltia.

4.7.1. Teràpies

Les teràpies són una de les formes més utilitzades de tractar la malaltia. De fet, hi ha gran varietat d'aquestes i cada pacient realitza les que més l'ajuden al seu dia a dia. Els diferents tipus de teràpies que existeixen per millorar la qualitat de vida de les persones que pateixen la síndrome de Rett són les següents:

- **Fisioteràpia i rehabilitació:** és una de les teràpies que actuen com a pilars en la síndrome de Rett ja que ajuda a reduir la regressió motora que pateixen els pacients. A més a més, contribueix en el manteniment de la flexibilitat i del moviment, i impedeix la rigidesa dels músculs i les articulacions.

Els objectius principals d'aquest tipus de teràpia son mantenir i maximitzar les funcions motores, prevenir les deformitats i disminuir el malestar i la irritabilitat. Igual que les altres formes de tractar la síndrome, la fisioteràpia no canvia el curs de la malaltia però sí que el millora o fa que sigui menys sever (Barbero, 1999-2000).

Per tal de dur-la a terme s'han de valorar les condicions físiques del pacient pel mateix especialista que posteriorment determinarà quina és la millor forma

d'aplicar la fisioteràpia en cada cas concret. Segons els símptomes que es vulguin tractar o alleujar, es practicarà un tipus de rehabilitació o un altre. Els problemes més comuns que poden ser tractats a través d'aquest tipus de teràpia són:

- L'atàxia: és la falta de control muscular o de coordinació dels moviments voluntaris. El pacient presenta dificultats per mantenir l'equilibri, una reducció de la capacitat de moure's d'una posició a una altra i fixa les articulacions en posicions inestables (Clínic, 2017). Pot tractar-se mitjançant:
 - La tècnica del rolat per segments, també conegut com a mètode *Rood*. Aquest consta de cinc parts: el raspallat ràpid per estimular la zona; els tocs moderats sobre la superfície del múscul per estimular-ne les fibres i generar una resposta; la vibració per estimular els ossos musculars, fet que provoca una contracció del múscul; l'aplicació de fred per seguir estimulant la zona com la primera part del raspallat i l'estirament muscular per inhibir la contracció. Sol aplicar-se a pacients amb alteracions del to muscular, i s'aplica a segments com el tronc i els membres superiors i inferiors. Els diferents estímuls que es proporcionen ajuden a generar respostes motrius (F., 2007).
 - L'estimulació del balanç a través de pilotes terapèutiques: aquesta tècnica consisteix en col·locar el pacient damunt d'una pilota terapèutica amb l'objectiu de millorar habilitats com l'equilibri. També és positiu per millorar problemes d'escoliosi, és a dir, de curvatura de la columna vertebral.
 - Activitats de transferència de pes: són usades principalment per procurar el manteniment de la massa muscular. Consisteixen en el traspàs de cossos poc pesants. D'aquesta forma es realitza moviment i ajuda a evitar l'atròfia muscular.
 - Rotacions: són una tècnica per evitar la pèrdua de la mobilitat de les articulacions. Igual que les altres, es realitza amb l'ajuda d'un fisioterapeuta, el qual realitza moviments circulars en les diferents articulacions del pacient.

- Moviments involuntaris: són un conjunt d'accions que realitzen les persones que pateixen la síndrome de Rett de forma involuntària. La repetició prolongada d'aquestes acaba donant lloc a problemes de desgast ossi o articular. Per tal de tractar-lo, es sol utilitzar la següent tècnica:
 - Ús de la fèrula: és l'aplicació d'un dispositiu amb fins terapèutics. Pot ser de diversos materials, i s'ha comprovat que és un mètode efectiu per tal d'interrompre els patrons de moviment del pacient.
- Hipotonia o espasticitat: la hipotonia és la disminució de la massa o del to muscular, i la espasticitat és la rigidesa i la tensió constant dels músculs. Aquests dos símptomes es desenvolupen al llarg de l'avanç de la malaltia, i la fisioteràpia no pot aturar-ne el seu procés, però sí que pot alentir-lo. És un problema greu perquè condueix a la disminució de la massa muscular de tot el cos en general, no només dels músculs motors com els quàdriceps, sinó també la musculatura de les àrees respiratòries i digestives. Per tal de tractar-ho, es disposen de les tècniques següents:
 - Manteniment de l'amplitud dels moviments de les articulacions a través d'estiraments.
 - Tècniques de reducció del to muscular, utilitzades amb pacients que pateixen paràlisi cerebrals.
 - Altres tècniques com les utilitzades amb l'atàxia, ja que són dos símptomes que van molt lligats.
- Pèrdua de la marxa: durant la fase de regressió de la malaltia, la majoria de pacients perden la capacitat de caminar. Tot i això, si aquesta s'estimula i es realitzen exercicis de fisioteràpia es pot arribar a recuperar.

No hi ha cap teràpia específica, sinó que es tracta d'estimular al pacient amb l'ajuda dels pares perquè aconsegueixi caminar. També ajuden els exercicis d'equilibri explicats anteriorment que es duen a terme a través de les pilotes terapèutiques, i les activitats de transferència de pes per tal de guanyar força.
- Apràxia: és un trastorn del cervell. En els casos Rett, és una de les conseqüències del lent desenvolupament del cervell i del sistema nerviós. Aquest provoca que la persona sigui incapaç de dur a terme un

moviment quant se li demana que el faci, tot i que tingui la capacitat d'entendre l'ordre, estigui disposada a realitzar-la, els músculs li funcionin adequadament, i hagi adquirit l'habilitat de realitzar aquest moviment prèviament.

És complicat de tractar, i s'ha d'anar en compte ja que si el terapeuta li exigeix més del necessari pot empitjorar la condició. En l'àmbit de la fisioteràpia es poden realitzar activitats per augmentar els nivells de concentració en el pacient i per facilitar la mobilitat de les extremitats.

- Problemes respiratoris: la hiperventilació, l'apnea i altres problemes respiratoris són molt comuns en la síndrome de Rett i poden tractar-se a través de la fisioteràpia. El mètode més comú de tractament és el següent:

- Fisioteràpia respiratòria: és una tècnica que consisteix en realitzar massatges sobre els músculs respiratoris del pacient, per tal d'estimular-ne el seu ús o de relaxar-los en casos d'hiperventilació.

- **Tractaments alimentaris:** solen ser utilitzats per evitar la desnutrició, l'augment de pes o les dificultats de creixement. Tot i això, hi ha dietes com la cetogènica que és recomanada pels metges a certs pacients per tal de reduir conductes nervioses i estabilitzar el metabolisme. Aquestes, són dietes baixes en carbohidrats, altes en grasses saludables i moderades en proteïnes.

Per tal d'aplicar la dieta adequada a cada pacient és necessària l'avaluació de les dificultats per empassar i del reflux gastroesofàgic. D'aquesta manera es pot adaptar el millor tipus de dieta per cada cas concret.

Un estudi realitzat per Haas el 1986 va demostrar que les alimentacions altes en calories produeixen un augment de pes en un de cada set pacients Rett en un període de dos anys. Això, juntament amb la poca activitat física realitzada per les persones que pateixen la malaltia pot derivar a problemes més greus. Per això és important tenir la dieta adequada i controlar que tot estigui als nivells adequats.

- **Teràpia ocupacional:** és utilitzada per millorar l'ús de les mans, el qual sol perdre's durant l'etapa de regressió degut als moviments estereotipats. S'ha comprovat amb diversos pacients que la disminució dels moviments repetitius

de les mans produeix un increment de l'estat d'atenció i de focalització. A més a més, també disminueix l'estat d'agitació.

Per tal de dur a terme aquesta teràpia es sol utilitzar l'ús intermitent de fèrules o la utilització de peses per tal d'aturar els moviments estereotipats. És pràcticament impossible eliminar-los del tot, però controlar-ne la seva expressió té beneficis en diversos àmbits.

- **Tractament ortopèdic:** l'objectiu d'aquesta teràpia és frenar o reduir la escoliosis. És a dir, la curvatura progressiva de la columna vertebral.

Tal com s'ha mencionat anteriorment, les pilotes terapèutiques poden ajudar a frenar-la. Una altra forma d'evitar aquest problema és a través de la cirurgia en edats joves.

Per frenar-ne l'aparició es pot intentar corregir la postura i realitzar exercicis en els que s'exercitin els músculs laterals de la columna vertebral.

Pel que fa al *corset*, s'ha constatat en diversos estudis que no és positiu pels pacients Rett, ja que no és capaç de frenar la curvatura de l'esquena en el cas d'aquesta malaltia.

- **Tractament psicopedagògic:** són un conjunt de teràpies que ajuden a millorar les capacitats cognitives i comunicatives. Un exemple en són les teràpies ABA, les quals tenen com a objectiu modificar problemes de conducta i es solen utilitzar pels nens que pateixen autisme. Com que a la segona fase de la síndrome de Rett els pacients presenten certes característiques autistes també se'ls recomana que assisteixin a aquest tipus de teràpies.

Altres teràpies consisteixen en fer interaccionar els nens a través de vídeos, joguines, llibres etc. Malgrat que els costi estar atents se'ls ha de deixar un temps per poder processar la informació que se'ls està transmetent i originar-ne una resposta. Es solen dur a terme en ambients poc restrictius que s'adaptin a les necessitats de cada nen per tal que puguin mostrar el que saben.

- **Musicoteràpia:** consisteix en situar els pacients en zones on se'ls pot posar música. S'utilitza com a un mètode alternatiu de comunicació i de contacte, i ajuda a que els pacients puguin expressar-se millor.

De fet, el doctor Rett el 1966 va afirmar que els nens amb la síndrome presenten una bona recepció de la música ja que conserven les zones primitives del cervell que responen als estímuls musicals.

Aquest tipus de teràpia pot arribar a relaxar-les i a gaudir amb els seus familiars de la música com a mètode comunicatiu.

- **Hidroteràpia:** consisteix en ubicar els pacients en piscines o zones cobertes d'aigua per tal de millorar el seu equilibri, promoure la relaxació i l'activitat física i deixar-los gaudir de l'activitat. Sol utilitzar-se com a teràpia complementària a la fisioteràpia o com a una forma d'esbandir-se i divertir-se.
- **Teràpies amb animals:** consisteixen en deixar que el pacient interactuï amb animals i gaudeixi amb ells. És una classe de teràpia més emocional que física, i ajuda a la relaxació. Hi ha teràpies d'aquest estil que es duen a terme amb gossos, d'altres com en la hipoteràpia hi participen cavalls etc.
- **Teràpia de logopèdia:** consisteix en realitzar exercicis i moviments vocals per tal de promoure la correcta pronúncia. Tot i que molts dels pacients perden la capacitat de parlar, la teràpia és molt útil durant els primers anys de vida per intentar recuperar-la o per evitar-ne la pèrdua completa.
- **Comunicació a través d'Irisbond:** consta d'una màquina que permet als pacients comunicar-se i interactuar a través de la mirada. Hi ha diverses versions d'aquesta, i també és coneguda amb diversos noms segons l'aparell que s'utilitzi.

Tot i això, tots tenen la mateixa funció: permetre a les persones que pateixen la síndrome poder-se comunicar i estimular la interacció a través de la mirada.

4.7.2. Tractaments farmacològics

Els tractaments a través de fàrmacs, igual que les teràpies, no permeten curar la síndrome, però el seu ús està indicat per algunes de les condicions que poden anar associades amb la malaltia. Així doncs, es tracta de medicaments que no són expressos per els casos Rett però poden alleujar alguns dels símptomes que pateixen els pacients com les convulsions. Els diferents problemes que poden ser tractats a través de fàrmacs són els següents.

- Crisis epilèptiques i quadres clínics de convulsions: són uns dels símptomes més característics de la síndrome, i poden ser tractats a través de diversos medicaments. Alguns dels més coneguts són:
 - Fenobarbital
 - Àcid Valproic
 - Carbamazepina
 - Lamotrigina

S'ha comprovat en diversos estudis que amb les dosis adequades segons el tipus de quadre convulsiu, la intensitat i la freqüència d'aquest, es pot arribar a tractar aquest problema fins a l'edat adulta, que és el moment en què solen cedir els atacs epilèptics.

De fet, en un estudi realitzat per (Stenbom, 1998) es va comprovar de forma pràctica amb 12 nenes Rett que el tractament amb dosis de *lamotrigina* disminuïa notablement les crisis de convulsions i inclús millorava l'estat anímic de les pacients.

- Espasmes musculars: són moviments sobtats i repetitius dels músculs i poden acabar amb l'atròfia d'aquests. S'ha comprovat que a través de la toxina botulínica es poden arribar a controlar i reduir. Tot i això, és un fàrmac que s'ha d'injectar amb molta cura i amb l'ajuda de professionals, ja que és una substància tòxica pel cos.
- Trastorns del son: no són extremadament comuns en els casos Rett, però si qui hi ha pacients que els pateixen. Per tal de posar-hi remei, el doctor Mc Arthur va proposar al 1998 un tractament a base de melatonina. Segons assenyala, la dosis pot variar entre 2,5 i 7,5 mg. Es va comprovar l'eficàcia del tractament a través d'un estudi del son de nou pacients amb la síndrome de Rett, a les quals se'ls va administrar el fàrmac durant quatre setmanes seguides. Un cop acabat, es va poder afirmar que es tractava d'un tractament segur sense efectes secundaris adversos (MD, 2008).
- Restrenyiment: Per tal de tractar els problemes intestinals de restrenyiment, hi ha diverses tècniques descrites. Les més utilitzades solen ser ingerir fluids regularment, tenir una dieta alta en fibra i realitzar certs exercicis. D'aquesta forma, es pot arribar a solucionar el problema sense haver d'ingerir fàrmacs. Tot i això, si els símptomes persisteixen hi ha medicaments disponibles com:
 - Laxants
 - Supositoris
 - Ènemes¹⁰

Aquests són fàrmacs que poden prendre's de forma puntual, però segons recomanen els doctors, se'n ha d'evitar l'ús excessiu. Altres medicaments que

¹⁰ Líquid que s'insereix a l'intestí per l'anús amb finalitats laxants

ajuden a suavitzar el procés d'anar de ventre són els olis minerals o la llet de magnèsia (Ceril, 2018).

A continuació es troben algunes de les imatges representatives de les teràpies i tractaments mencionats prèviament. La resta, juntament amb alguns vídeos il·lustratius, es poden trobar a l'annex del treball.

5. ENQUESTA A FAMILIARS DE PERSONES AFECTADES

Són moltes les famílies afectades per la síndrome de Rett. De fet, tot i que es tracti d'una malaltia minoritària hi ha bastants casos arreu del món. Tot i això, per la gent que no ha viscut un cas de la síndrome de prop, es fa complicat arribar a entendre com ho viuen les famílies i quant temps van tardar a rebre el diagnòstic definitiu, ja que al ser una malaltia minoritària i rara dificulta el procés d'obtenció d'un diagnòstic total.

És per aquests motius que s'ha realitzat l'enquesta analitzada a continuació. El principal objectiu ha estat aprofundir en el procés de diagnòstic dels familiars afectats. D'aquesta manera es poden extreure conclusions sobre les facilitats o dificultats amb les que es troben els pares per començar a tractar el seu fill un cop aquest ha començat a presentar els primers símptomes. També es pretén especificar el tipus d'especialista que majoritàriament acaba sent capaç d'arribar a diagnosticar uns síndrome poc comuna com és el cas de la síndrome de Rett, així com el temps que es pot tardar a obtenir el diagnòstic i el nombre d'especialistes que s'ha hagut de visitar per arribar al definitiu.

A més a més, també s'intenta extreure dades sobre els primers símptomes presentats pels pacients. D'aquesta forma es podrà verificar si els prèviament esmentats al marc teòric són alguns dels més habituals entre les persones que pateixen la síndrome. Per últim, també es pretén obtenir informació sobre el coneixement que tenien els propis pares abans de rebre el diagnòstic i les conseqüències que aquest ha provocat a la seva vida quotidiana, ja sigui a nivell emocional o econòmic.

Així doncs, l'enquesta realitzada per tal d'obtenir tota aquesta informació consta d'11 preguntes i és totalment anònima. Ha estat contestada per 44 pares i mares de pacients que pateixen la síndrome de Rett. Les nacionalitats són diverses ja que han participat voluntaris de les diferents associacions amb les que es va aconseguir posar-se en contacte: Alemanya, Dinamarca, Espanya, Països Baixos, Anglaterra, Xile, Turquia, Suïssa, i Rússia entre d'altres. És per aquest motiu que la mostra de l'enquesta adjuntada a continuació està amb dos idiomes: castellà i anglès. Pel que fa a les edats i als sexes de les persones enquestades, no se'ls ha demanat que ho especifiquessin perquè s'ha considerat informació innecessària per les dades que es pretenien obtenir. El model de l'enquesta és el següent:

Familiares de pacientes con el Síndrome de Rett / Relatives of patients with Rett Syndrome

Queridos familiares,

Soy una estudiante de segundo de bachillerato que está realizando el trabajo de recerca sobre el síndrome de Rett y las terapias más eficaces para este. Para profundizar más en el tema y tener valoraciones de gente que lo ha vivido en primera persona, he realizado esta encuesta. No os llevará más de cinco minutos responderla y es completamente anónima.

Agradecería mucho la colaboración.

Dear relatives,

I am a high-school student who is carrying out a research project based on the most effective therapies for the Rett Syndrome. In order to get a deeper view of the subject I am analysing and to get data provided by people who have experienced the syndrome in first person, I have made this survey. It won't take you more than five minutes to answer it, and it is completely anonymous.

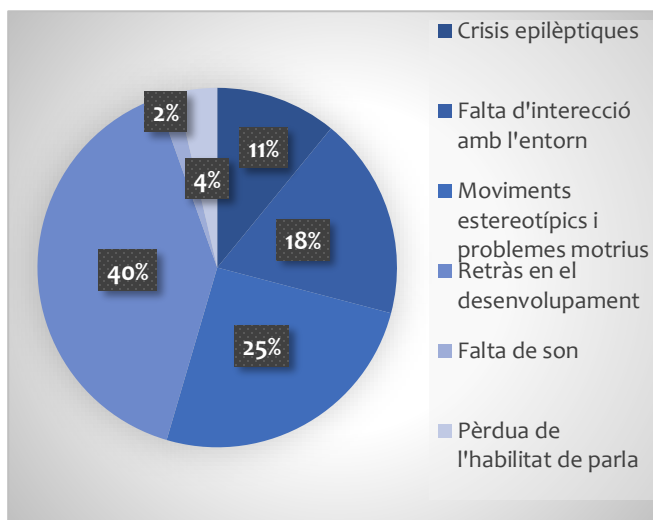
I would greatly appreciate the collaboration.

- 1) ¿Cuáles fueron los primeros síntomas que manifestó vuestro hijo/hija/familiar? / What were the first symptoms that your son / daughter / relative manifested?
- 2) ¿Cuanto tiempo esperaron antes de llevarlo al médico/especialista? / How long did you wait before you took him to the doctor / specialist?
- 3) ¿Cuanto tiempo tardaron en diagnosticarle el Síndrome de Rett? / How long did it take until they realized he/she was suffering the Rett Syndrome?
- 4) ¿Qué pruebas le hicieron? ¿Con cuál de ellas lograron detectar que se trataba de un caso del síndrome de Rett? / What tests did he/she take? With which of them they managed to detect that it was a case of Rett syndrome?
- 5) ¿A cuantos especialistas tuvisteis que recorrer antes de que le diagnosticaran la enfermedad? / How many specialists did you have to visit before the disease was diagnosed?

- 6) ¿Qué tipo de especialista le diagnosticó la enfermedad? / What kind of specialist gave the diagnose of the Rett syndrome to your relative?
- 7) ¿Sabíais que enfermedad era antes de que se la diagnosticaron? / Did you know what disease it was before it was diagnosed?
- 8) ¿Creéis que la gente sabe de qué se trata? ¿O que se necesita más difusión? / Do you think people know what it is about? Or that more diffusion is needed?
- 9) ¿Como reaccionasteis cuando sabíais de que se trataba? / How did you react when you knew what it was about?
- 10) ¿Os ha ocasionado problemas económicos el hecho de pagar todos los tratamientos? / Has paying for all the treatments caused you financial problems?
- 11) ¿Como ha ido evolucionando el/la afectado/a, después de los tratamientos? / How has been the patient's evolution after the treatments?

Les 11 preguntes eren de resposta lliure, i després d'haver obtingut la informació proporcionada per 44 famílies anònimes s'han extret una gran varietat de resultats. Aquests han estat analitzats i s'han acabat concluint les següents discussions de resultats:

Pel que fa a la primera pregunta referent als primers símptomes que van manifestar els nens, la major part de pares i mares coincideixen en que van detectar en els seus fills un retràs en el desenvolupament. De fet, 22 dels pares afirmen que aquest va ser un dels primers símptomes que van percebre. Tot i això, no és l'únic que van presentar. De fet, hi ha pares que han anotat més d'un símptoma, és per això que apareixen més nombre de respostes que d'enquestats en el diagrama lateral i en les dades obtingudes.



Il·lustració 24: Gràfica sobre els primers símptomes dels pacients

El segon símptoma més freqüent en el període inicial detectat pels pares és el moviment estereotípic de les mans, els quals van seguits d'una falta de mobilitat i de problemes motrius. 14 pares han anotat aquest símptoma com a un dels primers en percebre. Altres han estat les crisis epilèptiques, percebudes per sis dels enquestats; la falta d'interacció amb l'entorn, és a dir, indicis d'autisme, percebuts per deu pares; la pèrdua del son, percebuda per

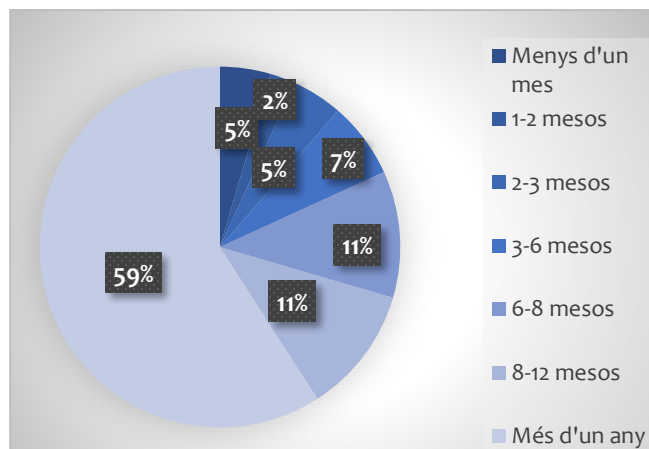
part d'una de les famílies; i la pèrdua de l'habilitat de parla, percebuda per dues de les 44 famílies.

Aquestes dades mostren el que prèviament s'ha explicat al marc teòric del treball. De fet, tots els símptomes descrits pels pares són alguns dels més comuns de la síndrome de Rett, i són sobretot els que es presenten a les primeres fases del desenvolupament.

Quant a la segona pregunta referent al temps que van esperar les famílies a dur als nens al metge després de l'aparició dels primers símptomes, la varietat de respostes es força àmplia. El 93,18% de les persones enquestades van dur als seus fills al metge durant el mateix any de l'aparició dels símptomes. Tot i això, alguns d'ells van acudir-hi després d'unes setmanes, altres després d'un mes, altres entre tres i sis mesos més tard etc. Alguns dels pares no van haver de prendre la decisió de portar-los al pediatre, ja que aquest mateix va adonar-se dels símptomes en alguna de les revisions periòdiques. El 6,18% restant de pares van portar-los al metge després d'un any dels primers símptomes.

Aquesta informació ens mostra que el retard en l'àmbit del diagnòstic no sol ser degut a que els pares no se n'adonen dels símptomes dels seus fills, sinó que és degut a altres motius. De fet, la major part dels pares se n'adonen durant les primeres setmanes o el primer mes. Els que ja han tingut un fill prèviament són els que noten abans la diferència en el desenvolupament. En canvi, els que són pares per primera vegada solen tardar entre tres i sis mesos en adonar-se que el seu fill pateix algun problema. Tot i això, com s'ha mostrat als percentatges anteriors, pràcticament tots els pares enquestats van portar al seu fill al metge durant el mateix any en que van aparèixer els símptomes, i són només tres dels 44 pares que van tardar més d'un any a visitar un especialista.

Pel que fa a la tercera pregunta, des del moment en el que les famílies van acudir a un primer especialista fins que van rebre el diagnòstic definitiu de la síndrome de Rett tots van esperar un cert període de temps. Aquest és divers entre els diferents enquestats. En la major part dels casos, tal com es veu representat en el gràfic, les famílies van tardar més d'un any a rebre el diagnòstic. De fet, 26 de les



Il·lustració 25: Gràfica sobre el temps d'espera pel diagnòstic definitiu

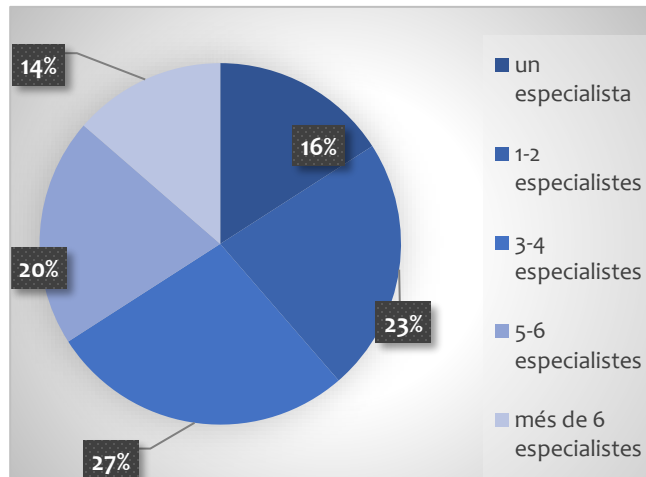
44 famílies van haver d'esperar més de dotze mesos. Algunes d'aquestes, abans de rebre el diagnòstic definitiu, se'ls va diagnosticar erròniament amb patologies semblants com l'autisme. Els casos en els que s'ha diagnosticat la síndrome amb menys de tres mesos, són principalment deguts a que els primers especialistes als que van recórrer ja havien realitzat diagnòstics previs de la síndrome de Rett.

Aquestes dades verifiquen que el fet de que es tracti d'una malaltia minoritària és menys coneguda tant per la població com pels especialistes, els quals tenen més problemes per trobar el diagnòstic definitiu que en altres malalties. De fet, la síndrome de Down, per exemple, pot arribar a detectar-se durant el mateix embaràs. En canvi, la síndrome de Rett, tal com es mostra en les dades aportades per les 44 famílies, és una malaltia que sol detectar-se un any més tard de l'aparició dels primers símptomes. Aquest fet suposa un retard en l'inici de les teràpies dels pacients i pot arribar a afectar mínimament a la seva qualitat de vida.

Lligada amb aquesta última pregunta referent al temps d'obtenció de diagnòstic, també s'ha qüestionat en la quarta pregunta quin mètode de diagnòstic van utilitzar els especialistes per detectar que es tractava de la síndrome de Rett. De les respostes obtingudes, s'ha pogut concloure que el 72,72% dels pacients, és a dir, 32 dels 44, van ser diagnosticats de forma definitiva a través d'un estudi genètic. Tot i això, alguns puntualitzen que no va ser un procés fàcil perquè prèviament els van realitzar moltes altres proves que no els van permetre obtenir cap resultat conclouent com: anàlisis de sang, radiografies, ressonàncies magnètiques, anàlisis d'orina, i altres proves rutinàries. El 27,28% restant, és a dir, 14 dels pacients, se'ls va acabar diagnosticant de forma immediata a través de l'exploració física. Això és degut a que, segons assenyalen els pares, els especialistes ja havien tractat amb casos d'aquesta malaltia i van poder-ne detectar ràpidament els signes més evidents. Tot i això, tampoc no va ser un procés ràpid.

Tal com s'ha explicat prèviament, aquests resultats mostren els dos mètodes de diagnòstic exposats: l'exploració física i l'anàlisi genètica. D'aquests dos, degut a les innovacions en la tecnologia i a les facilitats que s'han pogut obtenir al llarg dels anys, s'utilitza de forma més freqüent l'anàlisi genètica, ja que és un mètode més exacte i fiable. Tot i això, segueix havent-hi un percentatge de pacients que són diagnosticats a través de l'exploració física.

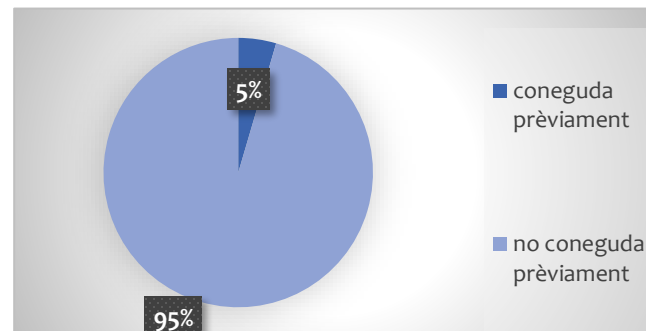
En la cinquena pregunta es conclou que per tal d'aconseguir aquest diagnòstic, només set de les 44 famílies van haver d'acudir a un sol especialista. De les altres, deu famílies van haver de recórrer a un o dos metges; 12 famílies van acudir a tres o quatre metges; nou famílies van recórrer a cinc o sis especialistes i sis famílies van acudir a més de sis especialistes per acabar sabent de quina malaltia es tractava. Així doncs, la major part dels enquestats van haver de recórrer a tres o quatre especialistes. Aquestes dades mostren que no és una síndrome fàcil de diagnosticar, i que no tots els metges són capaços de determinar mitjançant exploracions físiques la síndrome de Rett. Això, juntament amb la falta de coneixement general i el fet de que es tracti d'una malaltia minoritària fa que es dificulti encara més el procés d'obtenció de diagnòstic.



Il·lustració 26: Gràfica sobre el nombre d'especialistes visitats per diagnosticar la síndrome

Lligada amb aquesta última pregunta hi ha la sisena. Aquesta tracta sobre el tipus d'especialista que va acabar diagnosticant la malaltia. 33 dels pares assenyalen que, després d'haver visitat a varis especialistes, els seus fills van ser diagnosticats per neuròlegs. Així doncs, el percentatge d'aquests és d'un 75%. Aquestes dades tenen sentit ja que la síndrome de Rett és una malaltia neurològica, per tant aquests tenen més facilitat per diagnosticar-la pel fet que es troba dins del seu camp d'especialitat. El 25% restant dels pacients van ser diagnosticats per genetistes (sis pacients) o pediatres (cinc pacients).

Pel que fa a les preguntes set i vuit sobre el coneixement de la síndrome s'han obtingut les següents dades: 42 dels 44 pares mai havien sentit a parlar de la malaltia abans de que aquesta fos diagnosticada als seus fills. Això suposa un 95,5% dels enquestats, és a dir, una quantitat de persones molt elevada. Els dos restants van explicar que si havien sentit a parlar de la síndrome abans de rebre el diagnòstic.



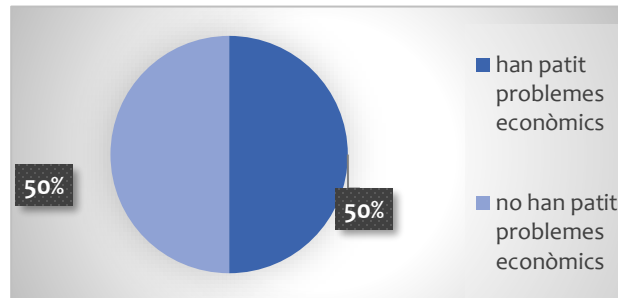
Il·lustració 27: Gràfica sobre el coneixement de la síndrome per part dels pares prèviament a rebre el diagnòstic

A més, quan se'ls va preguntar sobre el coneixement que creien que tenia la societat sobre la síndrome de Rett (pregunta vuit), la mateixa quantitat de pares que no havien sentit a parlar de la malaltia, és a dir 42 persones, van respondre que era una síndrome poc coneguda i que calia fer-ne difusió. Els dos restants, igual que en el cas anterior, van respondre que ja era suficientment coneguda.

Les dades extretes d'aquestes dues preguntes mostren definitivament que és una malaltia molt poc coneguda. De fet, gran part dels pares admeten que ni ells mateixos havien sentit a parlar de la síndrome abans de viure'n un cas de prop. Aquestes dades són força sorprenents i reflecteixen el baix nivell d'informació que té la població de la malaltia abans de ser diagnosticats. Com a conseqüència, tal com s'ha assenyalat prèviament, aquest fet dificulta tant l'obtenció del diagnòstic per part de l'equip mèdic i de la pròpia família.

Les dues darreres preguntes fan referència a l'impacte que ha tingut el diagnòstic sobre les famílies afectades en l'àmbit econòmic i emocional. Econòmicament, la meitat de les persones enquestades afirmen haver patit problemes, mentre que l'altre meitat afirmen el contrari. El fet de que hi hagi persones que pateixin aquesta classe de problemes és degut a que les teràpies disponibles pels afectats tenen preus elevats i no tothom pot permetre-se-les.

També és cert que algunes de les associacions, com les que s'han vist anteriorment, disposen d'activitats per guanyar fons i així poder invertir en les teràpies i tractaments dels fills dels socis. Tot i això, hi ha països que no tenen la capacitat de fer-ho. A més a més, els tractaments no es cobreixen per la seguretat



Il·lustració 28: Gràfic sobre l'impacte econòmic de la síndrome a les famílies

social i tampoc hi ha ajudes per part de la sanitat pública dels diferents països.

Emocionalment van haver-hi gran varietat de reaccions. Tot i això, la major part de famílies van rebre el diagnòstic amb sentiment de desconcert (11 de les famílies) i inclús amb sentiments de depressió (19 de les famílies). La resta definien la sensació a través de la paraula "tranquil·litat" (una família), ja que els va permetre acabar sabent què els hi passava als seus fills definitivament; ganes de lluitar i de tirar endavant (12 famílies) i indiferència (una família). Els varis extrems de sentiments que es veuen representats en aquests resultats demostren que cadascú s'agafa les notícies de diferent forma. De fet, després de que tots 44

rebessin un mateix diagnòstic, alguns van acabar entrant en depressió mentre que d'altres només sentien indiferència o ganes de tirar endavant.

En resum, algunes de les dades més rellevants que es pretenien obtenir a través d'aquesta enquesta han estat les següents: pel que fa al procés de diagnòstic, s'ha comprovat que és una malaltia difícil de diagnosticar. Això s'ha pogut observar ja que pràcticament el 60% dels pares han hagut d'esperar més d'un any per rebre el diagnòstic definitiu després de patir els primers símptomes. A més a més, la major part d'ells han hagut de recórrer a més d'un especialista.

Referent al coneixement que tenien els pares abans de rebre el diagnòstic s'ha pogut veure que pràcticament cap havia sentit mai a parlar d'aquesta síndrome. Per això coincideixen en el fet de creure que s'hauria de fer alguna cosa per ajudar-la a fer visible. Pel que fa als primers símptomes manifestats, s'han verificat els prèviament anomenats al marc teòric del projecte ja que tots els pacients van començar presentant alguns dels símptomes més comuns de la síndrome.

Per últim, les conseqüències que ha tingut el diagnòstic a les famílies han repercutit tant en l'àmbit econòmic com anímic. Gran part d'aquestes han passat per períodes de tristesa o inclús depressió durant els mesos posteriors al diagnòstic. En canvi, altres ho han afrontat amb valentia. En referència a les teràpies i els tractaments que necessiten els pacients han originat problemes de caire econòmic en la meitat dels enquestats.

6. ESTUDI DE L'EFICÀCIA DE LES TERÀPIES EN PACIENTS AMB LA SÍNDROME DE RETT

Existeixen un ampli nombre de teràpies disponibles pels pacients que pateixen la síndrome de Rett. Algunes d'elles són la fisioteràpia, la teràpia ocupacional, la psicològica, la musicoteràpia, les teràpies amb animals etc. També hi ha diferents variants de la síndrome depenent de la mutació que pateixi el pacient. És per això que a través d'aquest estudi es pretén determinar si hi ha teràpies més o menys eficaces segons el tipus d'alteració que presenti el pacient. És a dir, s'intentarà trobar els tractaments més beneficiosos per cada variant de la síndrome de Rett per tal d'ajudar a futurs diagnosticats.

Per tal de realitzar-ho s'ha preparat una entrevista que ha estat resposta per 31 famílies de diferents nacionalitats, és per aquest motiu que està redactada amb castellà i anglès. Els participants són completament anònims i han respost les deu preguntes plantejades en relació als seus fills afectats per la malaltia.

La primera part de l'entrevista fa referència a les dades bàsiques dels pacients Rett, és a dir, els noms, les edats i la variant de la síndrome que pateixen, és a dir, si es veuen afectats per una mutació al gen MECP2 donant lloc a un cas clàssic, o si presenten un cas atípic. Aquesta informació servirà per poder saber les afeccions dels diferents pacients i poder-ho lligar posteriorment amb quina teràpia els ha proporcionat millors resultats.

La segona part de l'entrevista es basa en especificar la teràpia que més beneficis ha aportat a cadascun dels afectats, a més de determinar cada quant temps la duen a terme i en quina freqüència ho fan. També se'ls fa assenyalar per quin motiu van decidir aplicar-los aquesta teràpia i no una altra. Les dades proporcionades en aquesta part permeten aprofundir en l'àmbit de tractaments i obtenir de forma detallada informació sobre les teràpies de cada pacient en concret.

Per últim, la part final de l'entrevista consta de tres preguntes referents als resultats que esperaven els pares del tractament i els efectes que ha produït aquest realment. És a dir, se'ls fa mencionar quins símptomes pretenien millorar a través de la teràpia que han descrit al llarg de l'enquesta, i se'ls fa valorar de l'1 al 10 l'eficàcia que ha tingut aquesta envers el que s'esperaven en un inici. El model de preguntes utilitzat per assolir aquesta part de la recerca és el següent:

Eficacia de terapias y tratamientos en la síndrome de Rett / Efficiency of therapies and treatments in Rett syndrome

Estas preguntas están destinada a padres y madres que han sometido sus hijos o hijas que padecen el síndrome a distintas terapias. La finalidad es sacar conclusiones sobre cual da los mejores resultados en cada caso específico del síndrome.

—

These questions are intended for parents who have submitted their sons or daughters with the Rett syndrome to different therapies. The purpose is to draw conclusions about which one gives the best results in each specific case of the syndrome.

1) Nombre del paciente / Name of the patient:

2) Edad / age:

3) ¿Qué clase de síndrome de Rett padece? (clásico o atípico, en caso de atípico concretar de que variante se trata). / Which kind of Rett syndrome does he/she suffer? (classic or atypical, in case it is atypical you should concrete which variant is it)

4) Nombre de una de las terapias o tratamientos aplicados / name of one of the therapies or treatments submitted

5) ¿Durante cuanto tiempo le aplicaron la terapia/tratamiento? / How long did the therapy/treatment last?

6) Especifiquen la frecuencia con la que se la aplicaban (horas por semana, en distintas sesiones o en una misma sesión...) / Specify the frequency with which it was applied (hours per week, in different or in the same session ...)

7) ¿Por qué escogieron esta terapia y no otra? / Why did you choose this therapy and not another one?

8) ¿Qué síntomas esperabas que mejoraran? ¿Que resultados esperabas obtener antes de empezarla? / What symptoms did you hope would improve? What results did you expect to obtain before starting it?

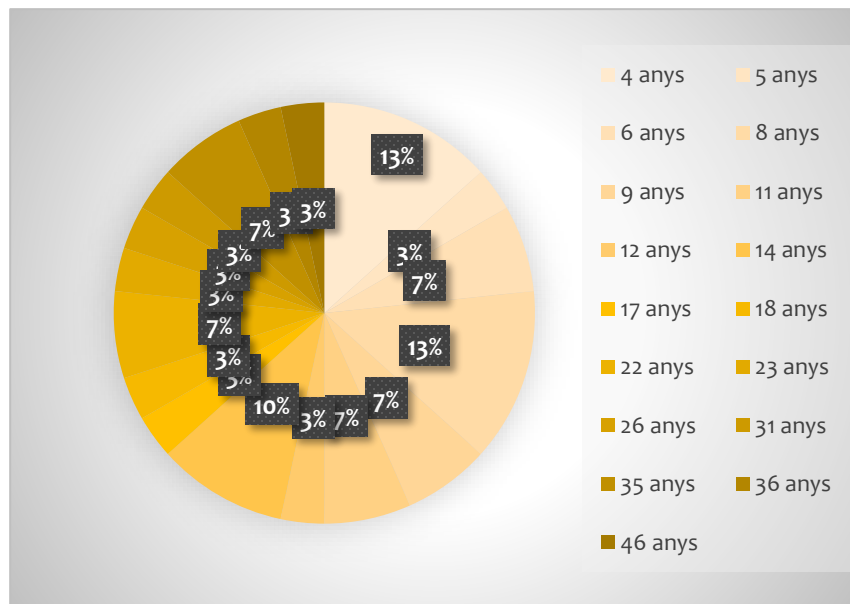
9) Finalmente, ¿los resultados fueron positivos, negativos o no visteis resultados? (en caso de que fueran positivos, ¿qué mejoró? / en caso de que fueran negativos, ¿qué empeoró?) / Finally, the results were positive, negative or you didn't see any results? (if they were positive, what got better? / if they were negative, what got worse)

10) Valórala del 1 al 10, siendo 0 una pérdida de tiempo y 10 muy eficaz. / Rate it from 1 to 10, with 0 being a waste of time and 10 very effective.

Les deu preguntes eren de resposta lliure, i cada família les ha respost en relació als tractaments que ha aplicat als seus fills. Els resultats obtinguts a través d'aquest estudi són els analitzats a continuació:

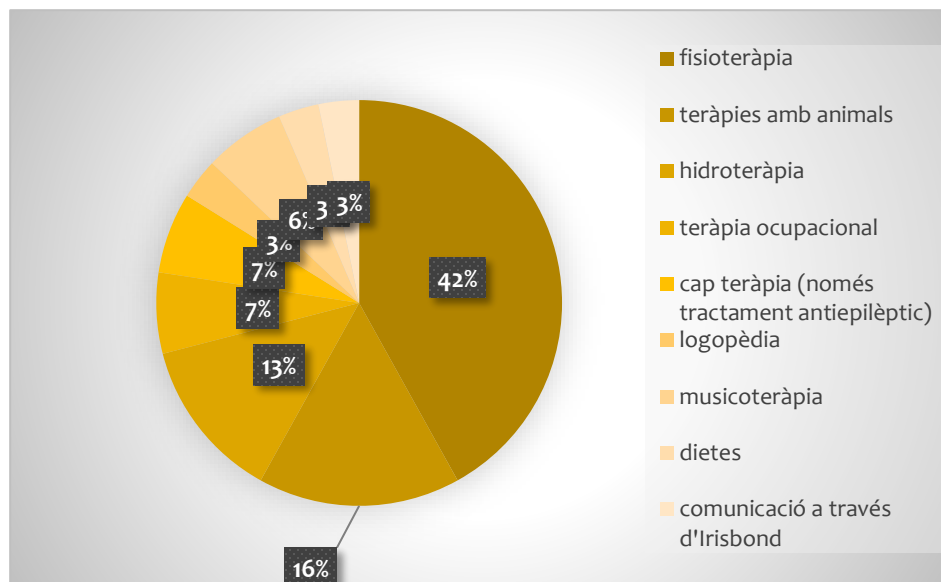
En primer lloc, cal destacar que s'han extret conclusions i s'han analitzat les dades de les preguntes més rellevants pel que fa a la informació que es pretenia obtenir inicialment. És per aquest motiu que la primera pregunta de l'entrevista referent als noms dels pacients no es tindrà en compte i aquests es mantindran en anonimat.

Pel que fa a les edats de les persones afectades, es troben situades entre els tres i els 46 anys d'edat. Concretament hi ha 14 pacients situats entre zero i deu anys; vuit entre els deu i els 20 anys i nou de majors de 20 anys. De tots ells, 25 es tracten de variants clàssiques, i els sis restants són variants atípiques. D'aquestes últimes, només dues família ha especificat que es tractava d'una mutació al gen CDLK5, mentre que les altres només han puntualitzat que eren variants atípiques.



Il·lustració 29: Gràfica sobre les edats dels pacients enquestats

Referent a la part més rellevant de l'enquesta, és a dir, la basada en les teràpies, hi ha hagut gran varietat de respostes. La que ha predominat ha estat la fisioteràpia, la qual és aplicada per 13 dels 31 pacients.



Il·lustració 30: Gràfica sobre el tipus de teràpia més freqüent

Aquesta va seguida de les teràpies amb animals i les hidroteràpies, amb cinc i quatre famílies implicades corresponentment. La resta de teràpies (teràpia ocupacional, tractaments antiepilèptics, logopèdia, musicoteràpia, dietes i comunicació a través d'Irisbond) només han estat assenyalades per entre una i tres famílies cadascuna.

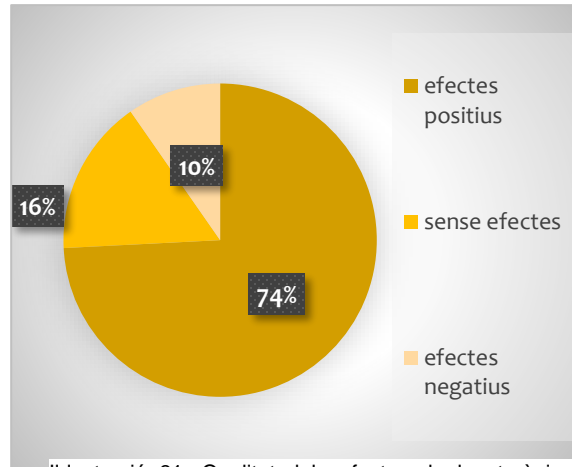
Quant a la relació entre el tipus de teràpia aplicada i la variant de la síndrome que presenten, no s'ha pogut determinar de forma clara quina és la més beneficiosa per cada tipus de mutació, ja que no s'ha aconseguit contactar amb cap afectat del gen FOXG1. Aquesta ha estat una de les limitacions principals d'aquesta part del projecte. Tot i això, sí que s'ha pogut veure a través dels resultats que dels sis pacients atípics, quatre han realitzat amb més freqüència la teràpia ocupacional; un s'ha centrat només en fisioteràpia, i un altre ha prioritzat el tractament a través de fàrmacs antiepilèptics en comptes de les teràpies degut a les fortes crisis que sol provocar aquesta varietat de la síndrome. Tot i haver pogut obtenir aquesta informació a través de les entrevistes, no permet poder definir un tipus de teràpia clau per cada variant, ja que a part de no comptar amb pacients de totes les variants molts d'ells comparteixen les mateixes teràpies. És a dir, hi ha un patró definit que segueixen tots els pacients, basat en utilitzar la fisioteràpia com a base i altres teràpies opcionals com a extres per millorar habilitats específiques de cada pacient en concret.

Pel que fa a la freqüència de les teràpies, la major part de famílies han destacat que les realitzen entre 3 i 5 dies per setmana. Alguna d'elles inclús ho fa cada dia, però la major part no s'ho poden permetre degut als elevats costos d'aquestes. Cada sessió de teràpia sol durar entre tres quarts d'hora i una hora, i la major part dels afectats les han practicat durant tota la seva vida i inclús les segueixen practicant actualment. De fet, els mateixos pares afirmen que no es pot deixar la teràpia si es volen mantenir les condicions a les que s'ha aconseguit arribar, ja que és un procés llarg que es pot perdre molt ràpidament.

Els motius pels quals els pares han decidit aplicar aquestes teràpies als seus fills en comptes d'unes altres han estat principalment els següents: les recomanacions per part d'equips mèdics i les que els faciliten les seves associacions corresponents. Malgrat això, molts pares afirmen estar desinformatos sobre les teràpies que existeixen, i corroboren no haver set capaços de decidir per ells mateixos quines teràpies escollir, sinó que s'han guiat pel que feien altres pares. Això pot ser un punt negatiu, generat també pel poc coneixement que es té de la malaltia en general, ja que cada cas Rett és diferent, i per tant, cada pacient necessita teràpies diferents segons la part que tingui més afectada.

Referent a les expectacions que tenien els pares de les diferents teràpies, es poden resumir amb el següent: la major part d'ells pretenien millorar les crisis que patien els seus fills, i més que res, preservar la seva condició. És a dir, tots són plenament conscients de que la síndrome de Rett és una malaltia sense cura i amb poques possibilitats de millora, per tant, el seu objectiu era principalment mantenir els seus fills en l'estat que es trobaven i evitar que anessin a pitjor. Alguns d'ells també pretenien millorar certes habilitats com l'equilibri i la musculatura dels afectats, i una família tenia la intenció d'acabar recuperant l'habilitat de caminar.

També se'ls va fer especificar si la realització de les teràpies va provocar efectes positius, negatius o no va tenir afectes en els afectats. Les respostes han estat força esperançadores ja que 23 de les 31 famílies ha notat resultats positius. De les vuit famílies restants, cinc no han notat resultats. És a dir, creuen que no han millorat la seva qualitat de vida però tampoc l'han empitjorat, simplement l'han ajudat a mantenir-se. Dues de les famílies que es basaven en tractar els pacients només a



Il·lustració 31: Qualitat dels efectes de les teràpies als pacients

través de fàrmacs antiepilèptics, sense aplicar-los cap teràpia, han notat resultats negatius perquè l'abús d'aquestes substàncies ha donat lloc al lupus¹¹. De les altres dues famílies, una ha notat resultats en la fisioteràpia, la qual s'ha conclòs a l'enquesta anterior que és una de les teràpies essencials, però no ha notat cap millora en la logopèdia, que és una de les teràpies opcionals a les quals poden recórrer els pacients. L'altra, ha notat un empitjorament en les teràpies degut al cansament que li provoquen al pacient.

Per últim, se'ls va demanar que puntuessin les teràpies aplicades de l'un al deu, tenint en compte els resultats que volien obtenir a través d'aquestes i els que han acabat obtenint al



Il·lustració 32: Gràfica sobre l'eficàcia de les teràpies en la síndrome de Rett

¹¹ Malaltia crònica del teixit conjuntiu caracteritzada per la inflamació de certs òrgans com el fetge

final del tractament. En aquest cas els resultats també van ser força positius, ja que 26 famílies van donar-los una puntuació d'entre vuit i deu sobre deu; tres famílies van puntuar-les amb un set; una amb un sis; i una amb un quatre.

En resum, l'enquesta no ha pogut proporcionar la informació inicialment desitjada ja que ha tingut una limitació important: el fet no haver pogut contactar amb famílies de pacients afectats per una mutació al gen FOXG1. Això ha fet que no es pogués determinar amb exactitud un tipus de teràpia per cada variant. A part d'aquesta limitació també hi ha hagut un segon inconvenient: els resultats mostrats no eren extremadament diferents entre els pacients de diferents afeccions. És a dir, tant els afectats del gen MECP2 com els afectats del gen CDKL5 assistien més o menys a les mateixes teràpies, seguint un mateix mecanisme. Aquest consisteix en tenir com a base una teràpia essencial, la fisioteràpia, com s'ha mostrat als resultats, i afegir-hi teràpies específiques segons les afeccions del pacient, no segons la variant de la síndrome. Per aquest motiu no s'han pogut determinar les teràpies més beneficioses per cada variant de la síndrome i simplement s'ha pogut concloure que hi ha algunes d'essencials i altres d'opcionals.

7. ANÀLISI DEL CONEIXAMENT DE LA MALALTIA TERRITORIALMENT

La Síndrome de Rett, tal com s'ha descrit és una malaltia rara i minoritària. Normalment, aquesta classe d'afeccions passen desapercebudes tant per la gent que no les pateix o que no les ha viscut de prop, com per la gent dedicada a l'àmbit de recerca, la qual sol centrar-se en malalties més freqüents. No obstant, això no significa que no hi hagi especialistes estudiant aquesta síndrome, però sí que és cert que el suport que se li dona és inferior a altres malalties que no són minoritàries, pel fet que afecten a més part de la població.

Per tal de saber quin coneixement general té la població sobre aquesta síndrome, s'ha realitzat una enquesta de deu preguntes. Aquesta, ha estat contestada per un total de 401 persones sota anonimats procedents de diferents regions. No ha estat delimitada a un sol territori per tal d'obtenir dades més genèriques i no pas dades d'un país o d'una comarca en específic. Concretament, la gent que ha participat pertany a Espanya, Sud Amèrica, Irlanda i Anglaterra. És per aquest motiu que el model inferior de l'enquesta es troba redactat amb dos idiomes, el català i l'anglès.

En quant a les edats i el gènere, tampoc ha estat especificat en cap dels casos, ja que s'ha considerat que no eren dades rellevants per l'estudi que es pretenia realitzar. Això és degut a que la intenció no era conèixer quin percentatge d'homes o de dones coneixia millor de quin síndrome es tractava, ni entre quines edats era més conegut, sinó que es pretenia analitzar quanta gent sabia de què es tractava independentment de l'edat i del sexe que tinguessin.

El model de l'enquesta respost 401 persones és el següent:

Malalties genètiques: La Síndrome de Rett / Genetic diseases: Rett Syndrome

1) Saps què són les malalties genètiques? / Do you know what genetic diseases are?

- a) Sí / yes
- b) No

2) Les definiries com a malalties que es transmeten de pares a fills, és a dir, hereditàriament? / Would you define them as diseases that are transmitted from parents to children, in other words, as hereditary diseases?

- a) Sí / yes
- b) No

3) Per què creus que és causada una malaltia genètica? / What do you think a genetic disease is caused by?

4) Conèixes algun mètode per detectar-les? / Do you know any method to detect them?

a) Sí / yes

b) No

5) En cas afirmatiu, quin? / If so, which one?

6) Saps què són les malalties rares? / Do you know what rare diseases are?

a) Sí / yes

b) No

7) En cas afirmatiu, per què creus que s'anomenen "malalties rares"? / If so, why do you think they are called "rare diseases"?

8) Saps què és la Síndrome de Rett? / Do you know what Rett Syndrome is?

a) Sí / yes

b) No

9) Quin tipus de malaltia creus que és? / What kind of illness do you think it is?

a) Neuronal

b) Digestiva / digestive

c) Locomotora / locomotive

d) Cardiorespiratoria / Cardiorespiratory

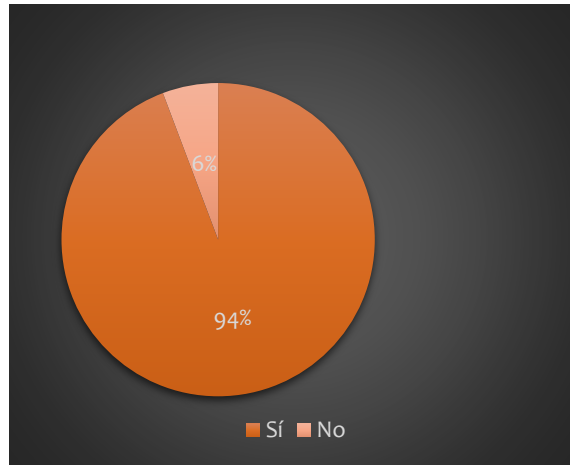
10) Creus que és més freqüent en: / Do you think it is more common in:

a) Dones / women

b) Homes / men

Tal i com es pot observar en aquest seguit de preguntes, les primeres són de cultura general i han servit per introduir el tema de les malalties genètiques i la diferència entre aquestes i les hereditàries. Posteriorment s'han qüestionat diversos aspectes referents a les malalties rares, ja que la síndrome de Rett forma part d'aquest grup de malalties. Per últim, s'ha extret la informació més essencial que es pretenia obtenir en aquesta enquesta, que fa referència al nombre de persones que coneixen la malaltia, i dels que la coneixen, quants saben realment de què es tracta i quina part de la població es veu més afectada per aquesta.

A continuació de l'obtenció d'un nombre significatiu de dades proporcionades per una gran varietat de gent, cal analitzar-ne els resultats i extreure'n conclusions raonables. En primer lloc, pel que fa a la primera pregunta de l'enquesta (Saps què són les malalties genètiques?) s'ha obtingut un 95'4% de respostes afirmatives. És a dir, pràcticament tota la població enquestada afirma saber què són aquest tipus de malalties. Tot i això, la següent



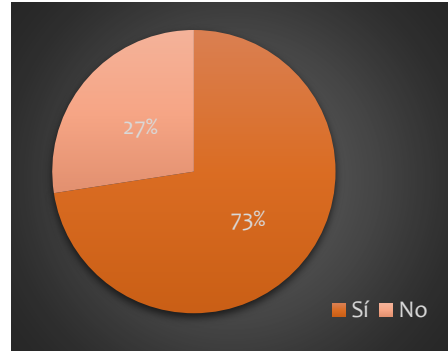
Il·lustració 33: Gràfic representatiu de les respostes obtingudes a la pregunta: Saps què són les malalties genètiques?

pregunta que fa referència a si definirien les malalties genètiques com a aquelles que es transmeten hereditàriament, i el 74,3% dels enquestats han respost erròniament que sí. L'11,3% han admès que no n'estaven segurs, i el 14,4% restant ha respost que no. De fet, la resposta correcte era "no", ja que una malaltia genètica no té per què ser hereditària, sinó que pot ser com la síndrome de Rett que afecta als gens del pacient però no es transmet de pares a fills pel fet de ser una mutació produïda durant el desenvolupament de l'embrió. Aquestes dues primeres preguntes han servit per veure que tot i que moltes persones creuen saber què és una malaltia genètica, no totes elles tenen clar el concepte d'aquesta.

Els motius pels quals es creu que és causada una malaltia genètica són diversos. De fet, a aquesta pregunta s'hi troben molts tipus de resposta diferents. Entre els més freqüents hi ha els "no ho sé" i per alteracions, mutacions o errors als gens o a l'ADN. Tot i això, també hi ha alguna persona que segueix afirmant que és deguda a que els familiars ja tenen aquesta malaltia, fet que com s'ha explicat anteriorment no és del tot correcte.

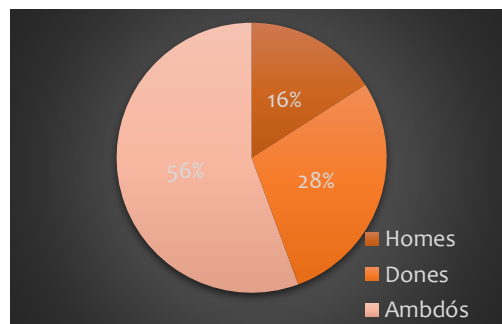
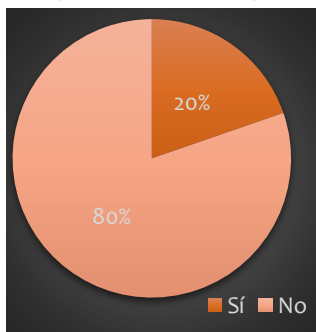
Pel que fa als mètodes per detectar les malalties genètiques, el 72,8% dels enquestats afirmen no conèixer-ne cap, mentre que la resta han proposat mètodes com anàlisis de sang, seqüenciacions del genoma, estudis genètics...

També, com s'ha mencionat a la part teòrica, la síndrome de Rett és una malaltia rara. Una de les preguntes de l'enquesta fa referència a si coneixen les malalties rares, i més de la meitat de la població que ha respost a contestat que sí, concretament un 72,6% d'aquests. La resta han contestat negativament. La següent pregunta, la qual va relacionada amb aquesta, és sobre si saben per què s'anomenen malalties rares, i de fet, és una de les preguntes que ha estat més encertada, ja que pràcticament tothom ha contestat que es denominen així pel fet de ser poc freqüents.



Il·lustració 34: Gràfic representatiu de les respostes obtingudes a la pregunta: Saps què són les malalties rares?

Per acabar, les tres últimes preguntes al·ludeixen directament al punt principal de la recerca: la síndrome de Rett. La primera d'elles ens proporciona dades que permeten afirmar que de les 401 persones, només 79 coneixen la síndrome de Rett, és a dir, només el 19,7% d'aquestes. Tot i tenir-ne poc coneixement, més de la meitat de les persones han encertat que és una malaltia neuronal (un 56,6%), mentre que la resta han contestat que no ho sabien o que era locomotora. De fet, és sorprenent el gran nombre de persones que creuen que es tracta d'aquesta última, ja que n'és el 24,9%. Tot i no ser una majoria és un nombre força elevat de concepcions errònies sobre la síndrome. L'última pregunta fa referència a si és més freqüent en homes o en dones. La resposta majoritària a aquesta pregunta és "ambdós" amb un 50,6% dels vots. El 31,8% afirma correctament que és més freqüent en dones i el 17,6% restant creu que és més freqüent en homes.



Il·lustració 35: Gràfic representatiu de les respostes obtingudes a l'afirmació: La síndrome de Rett és més freqüent en:

Il·lustració 36: Gràfic representatiu de les respostes obtingudes a la pregunta: Saps què és la síndrome de Rett?

En resum, l'enquesta realitzada a 401 persones ha acabat proporcionant la informació que es pretenia obtenir. Així doncs, es pot acabar concluint que el 80% de les persones enquestades no coneixen la síndrome de Rett. Aquest percentatge és molt elevat i demostra el poc coneixement que es té d'aquesta malaltia. A més, també s'ha descobert el següent: tot i que el 95% dels participants afirmen saber què són les malalties genètiques, XX d'aquestes en tenen una concepció equivocada. Són dades força alarmants ja que no només mostren una falta de coneixement, sinó també una concepció errònia pel que fa a aquest aspecte.

8. DESCRIPCIÓ DE L'EVOLUCIÓ D'UN CAS DE LA SÍNDROME DE RETT

Durant el procés de realització d'aquest projecte, com e pot veure a les entrevistes i com es podrà veure al vídeo final del treball, s'ha aconseguit posar-se en contacte amb varies famílies que tenen fills amb la síndrome de Rett. Això ha suposat un gran benefici per tal de tenir l'experiència, les sensacions i conèixer els sentiments de les persones que conviuen dia a dia amb la malaltia.

A més a més, també s'ha pogut visitar a una d'aquestes famílies, i de fet, no és qualsevol, sinó que és la de la noia més gran d'Espanya que pateix la síndrome de Rett. Ella té 46 anys, i els seus pares van oferir-nos l'oportunitat de poder-los entrevistar en persona i poder veure un cas real de la síndrome.

En aquest apartat del treball, es descriurà la informació més rellevant que es va obtenir durant aquesta visita: el procés d'evolució i de diagnòstic que va tenir l'afectada, i les teràpies que ha anat realitzant al llarg de la seva vida per tal d'arribar a l'edat que té actualment. Per fer-ho, es relatarà l'experiència que els mateixos pares han compartit:

Segons afirmen els seus pares, quan tenia pocs mesos d'edat, ja es comportava de forma anormal. Ells eren pares sense experiència, però tot i això sabien que el desenvolupament de la seva filla no era l'adequat. De fet, a l'edat que hauria d'haver començat a caminar, no va fer-ho, i mai va aconseguir mantenir l'equilibri estant assentada.

Els seus pares van decidir portar-la al pediatre. Després d'haver-li realitzat un seguit de proves periòdiques i veure que tot era normal, van tornar-la a enviar cap a casa, i això va succeir varies vegades durant la seva infantesa. A partir de l'any i mig de vida, els metges van adonar-se que els seus pares tenien raó, que alguna cosa no anava bé en la nena. Va ser traslladada d'hospital a hospital, i va ser ingressada varis cops. També se li van realitzar moltes proves, però cap era conclouent.

A partir dels nou o deu anys, els metges van recomanar-li certes teràpies per mantenir habilitats que anava perdent amb el temps, com: la fisioteràpia, la teràpia amb cavalls, la hidroteràpia... Els seus pares van fer-la participar en totes les teràpies que van poder amb l'esperança de que l'ajudés a millorar la qualitat de vida.

Van estar en aquesta situació d'incertesa fins que la seva filla va fer els 31 anys. En aquest moment, mentre la seva mare estava escoltant la ràdio, transmetien un programa

presentat per la doctora Pineda de l'Hospital Sant Joan de Déu, la qual anava acompanyada de dues famílies que patien la síndrome de Rett. Ella mai havia sentit a parlar d'aquesta malaltia, però després d'haver estat escoltant el programa una estona i d'haver-se fixat en què els símptomes que descrivien eren els mateixos que patia la seva filla, van decidir portar-la al Sant Joan de Déu amb la sospita de que pogués patir la síndrome de Rett.

Van haver d'esperar uns dies per poder aconseguir una visita amb la doctora, i quan aquesta va veure la nena, no va tenir-ne cap dubte. Segons afirmen els pares, va pronunciar les següents paraules: és un Rett de llibre. Així doncs, van realitzar-li un estudi genètic i van acabar diagnosticant-li la síndrome de Rett als 31 anys. Fins aquest moment, els seus pares mai havien sabut què li passava a la seva filla.

Pel que fa a l'experiència que van tenir quan van rebre el diagnòstic, descriuen que va ser positiva. No pel fet que li diagnosticuessin aquesta malaltia, sinó perquè per fi sabien què li passava a la seva filla. A partir d'aquest moment, van seguir aplicant-li les mateixes teràpies que se li havien estat aplicant al llarg de la seva vida, incloent-hi la logopèdia i la musicoteràpia.

Després d'haver conegut la història de la pacient, es va tenir la oportunitat de veure-la i passar una estona amb ella. Tal com es pot veure en la imatge inferior, on apareixen ella i els seus pares:



Il·lustració 37: Pacient amb la síndrome de Rett juntament amb els seus pares
Font pròpia

9. ASSOCIACIONS SÍNDROME DE RETT

Arreu del món hi ha un gran nombre d'associacions de pares, mares i especialistes que lluiten per combatre la síndrome de Rett, per impulsar els seus estudis, i per acabar trobant una cura que els permeti veure als seus fills i filles viure en condicions normals.

Al llarg del treball, s'ha aconseguit contactar directament amb varies associacions de diversos països com Alemanya, Dinamarca, Espanya, Països Baixos, Anglaterra, Xile, Turquia, Suïssa, i Rússia entre d'altres. De totes aquestes, l'Associació Catalana de la Síndrome de Rett, l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett, l'Associació de Caminem per Ells i Elles (Xile), *the Rett syndrome Association of Russia*, *Rett Syndrome Community of Turkiye*, l'Associació de la síndrome de Rett d'Anglaterra i la de Països baixos han accedit a concedir una entrevista amb els seus presidents i portaveus corresponents.

A més a més, totes les associacions mencionades han col·laborat en la difusió del vídeo que es comenta posteriorment en el treball, el qual té l'objectiu de difondre coneixement sobre la síndrome de Rett. 44 famílies dels diversos països també han participat contestant les enquestes que s'exposen en els següents apartats, i 31 d'aquestes han accedit a entrevistes personals per conèixer els casos concrets de cada pacient.

Pel que fa a les associacions que han accedit a l'entrevista, se'ls ha realitzat diverses preguntes. L'objectiu d'aquestes ha estat conèixer quins són els principals objectius de cadascuna d'elles, quan van fundar-se, en quins projectes han estat involucrades i quin és el motiu que els anima a seguir endavant juntament amb el conjunt de pares i mares que formen l'associació. A continuació es pot conèixer la informació bàsica de les diverses associacions a través de les preguntes més rellevants de les entrevistes que s'han realitzat als seus coordinadors, vocals o presidents. Les entrevistes complertes amb totes les preguntes transcrites es troben a l'annex del treball.

Posteriorment a les dades proporcionades per les diferents associacions, es troba la comparació entre elles per tal de poder reflexionar sobre les diferències que hi ha d'un país a un altre en referència als estudis i recursos relacionats amb la síndrome de Rett, principalment, entre els més desenvolupats i els subdesenvolupats.

9.1. Associació Catalana de la Síndrome de Rett

L'Associació Catalana de la Síndrome de Rett agrupa un conjunt de pares i mares amb filles afectades per la síndrome, tal com afirma la seva portaveu Noèlia Fernández. Va crear-se el 1994 i està declarada d'utilitat pública des de l'any 2013.

Al llarg del treball es va tenir l'oportunitat d'entrevistar a la vocal de l'associació, Noèlia Fernández. Algunes de les preguntes més rellevants per conèixer-ne el seu funcionament són les següents:

- **Quin és l'objectiu de la vostra associació?**

“Jo porto un any a l'associació, i crec que quan es va fundar i havien molt poques nenes amb el síndrome, la millor manera per poder-les ajudar va ser creant un col·lectiu de pares i mares. Ja sabem que és una malaltia minoritària i aquesta associació permet una mica més de recolzament familiar. Amb el temps l'associació ha anat canviant i una de les coses que fem i valorem és que reunim diners amb dues finalitats: per investigació, que és un dels nostres objectius, és a dir, sabem que el món de la investigació és molt important tot i que el que podem aportar és ínfim, però com a mínim, que no quedi que nosaltres no donem diners per la investigació o estudis que es facin. La majoria dels que donem diners som estatals, dins els fons FinRett. Aquest va ser un consorci entre l'associació espanyola i la catalana, i per primera vegada l'any passat es varen donar diners a dos projectes per la investigació, i ara tornarem a fer una altra convocatòria. D'altra banda, també valorem molt que hem de tenir cura de les nostres nenes el dia a dia, llavors el que fem es recollir tot el que podem de les subvencions que ens puguin donar i ho fem servir per fer teràpies a les nostres nenes, i també donem una beca de cinc-cents euros a les famílies que es presentin ja que les despeses que suposa el fet de cuidar-les i les teràpies que necessiten són molt elevades.”

- **Creus que és important donar a conèixer aquest síndrome?**

“Sí, de fet, vam fer un documental que vàrem presentar al fòrum de Barcelona, on van assistir unes quatre-centes persones.”

- **Quines són les principal activitats que realitzeu?**

“Un cop a l'any fem un sopar benèfic on reunim diners pel tema de les teràpies. Durant els últims cinc o sis anys s'ha fet al hotel Vela, on aconseguim bastants diners, fins a més de deu mil euros per teràpies. L'últim any vàrem passar de sis centes persones en aquest

sopar. Aquest és el més important que fem dins de l'associació, després també hi ha la RettRace, que ho organitza una mare que està a l'associació però no a la junta, i es tracta d'una carrera solidària duta a terme al setembre. Aquest any anaven per la quarta o cinquena edició però pel tema del coronavirus s'ha cancel·lat. Tot el que es reuneix en aquesta cursa va per investigació.

També intentem fer una trobada familiar a l'any, fer activitats diferents com sessions de gimnàs, passejada sobre rodes... Per exemple, aquest any volíem participar al Sant Jordi com a associació, ja que hi ha un parell o tres de llibres sobre Rett, però tampoc ha estat possible degut a la pandèmia. En resum, anem fent cosetes petites per reunir diners però el més important crec que és la RettRace i el Vela.”

9.2. Associació Espanyola de la Síndrome de Rett

Tota la informació extreta de l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett ha estat proporcionada per Yolanda Corón, la presidenta de l'associació. Se li va realitzar una entrevista que consta de vuit preguntes, quatre de les quals són les detallades a continuació per tal de conèixer algunes de les dades bàsiques de l'associació i del seu funcionament. La resta de preguntes es poden trobar a l'annex del treball.

- **Quan es va fundar l'associació? I quan fa que n'ets presidenta?**

“La Asociación Española de Síndrome de Rett nace en 1992 a partir de un grupo de padres que fundan la Asociación Valenciana de Síndrome de Rett. Más tarde, en 2010, la entidad extiende su ámbito de actuación a todo el país dando lugar a la Asociación Española de Síndrome de Rett.”

- **Com funciona exactament la vostra fundació? (Recolliu fons per estudis? Organitzeu trobades?...)**

“En la asociación contamos con 4 líneas de actuación: Investigación, Calidad de vida, Visibilidad y sensibilización, y fortalecimiento de la asociación. A partir de estas se organizan distintas actividades para potenciar los distintos ámbitos.”

- **Creus que els tractaments que hi ha actualment son efectius?**

“Con respecto a los tratamientos, a pesar de una mejora evidente en la práctica clínica, seguimos sin tener opciones a tratamientos óptimos que resuelvan o reduzcan los síntomas del síndrome de Rett. No obstante, el desarrollo de nuevas tecnologías basadas

en secuenciación, epigenética y células madre nos acercan a la tan ansiada medicina personalizada y al descubrimiento de nuevos tratamientos.”

- **Hi ha varies línies de recerca obertes per tal de trobar una cura per la síndrome de Rett. Creus que és possible aconseguir-ho en un futur proper?**

“Si, creo que es posible lograr una cura para el síndrome de Rett en el futuro. Actualmente apuesto por la Terapia génica donde se está invirtiendo mucho dinero y tiempo para poder encontrar la tan ansiada cura.

El tiempo que se tarde en llegar a esta cura, es algo incierto para todos. Pero está claro que cuanto más visibilidad demos a la enfermedad y más colaboremos entre todos, antes llegaremos.”

9.3. Associació de Caminem per Ells i Elles de la Síndrome de Rett

Tota la informació extreta de l'Associació de Xile de la Síndrome de Rett ha estat proporcionada per Jessica Cubillos i Natalia Aranguiz, la presidenta i secretaria de l'associació. Se'ls va realitzar una entrevista que consta de vuit preguntes, algunes de les quals són les detallades a continuació per tal de conèixer informació bàsica de l'associació i del seu funcionament. La resta de preguntes es poden trobar a l'annex del treball.

- **Quan es va fundar l'associació “*Caminamos por Ellos y Ellas Síndrome de Rett Chile*”? I quin és el vostre objectiu principal com a associació?**

“Se fundó el 19-11-2019.

Nuestro principal objetivo es difundir el Síndrome de Rett, conectar con nuevas familias y lograr políticas públicas para nuestros niños.”

- **Creieu que els tractaments actuals són efectius?**

“No, no es suficiente, por lo demás en Chile no dan ningún tratamiento, ni terapias. La salud, educación y tratamientos son un bien de consumo que casi nadie puede costear.”

- **Com funciona exactament la vostra fundació? (Recolliu fons per estudis? Organitzeu trobades?...)**

“Nuestra fundación es netamente de contención y difusión del síndrome de Rett y enfermedades poco frecuentes. En Chile no hay estudios sobre el síndrome de Rett, por lo que por el momento no recolectamos fondos, por lo demás, la mayoría de nuestras familias son de escasos recursos, que luchan día a día por poder costear principalmente su alimentación básica.”

9.4. Associació de la Síndrome de Rett de Rússia

En el cas d'aquesta associació i les següents, les entrevistes van ser originalment realitzades amb anglès. És per aquest motiu que les respostes a les preguntes es troben primerament transcrits amb l'idioma original i a continuació hi ha la traducció.

Pel que fa a l'Associació de la Síndrome de Rett de Rússia, va ser fundada el 2011, i en relació amb aquesta es va entrevistar a la presidenta: Olga Timutsa. Les preguntes més rellevants per tal de conèixer la informació principal d'aquesta i les condicions en les que es troben a Rússia es troben resumides a les següents preguntes:

- **Quins són els objectius principals de la vostra associació?**

“Our aims : to give up-to-date and reliable information to parents and professionals through our website and social groups. Russia is a very big country and it is very difficult to organise regular meetings. We don't collect money. We carry out project activities to update information (we organise websites and groups in social networks, translate articles, treatment guidelines, make clips and films about Rett syndrome). We also hold conferences on Rett syndrome (2011 and 2016), courses for doctors (2011, 2012, 2013, 2014, 2016) and seminars for parents (2011, 2012, 2015, 2016, 2018).”

Traducció: Els nostres objectius: proporcionar informació actualitzada i fiable a pares i professionals a través del nostre lloc web i grups socials. Rússia és un país molt gran i és molt difícil organitzar reunions periòdiques. No recaptem diners. Realitzem activitats del projecte per actualitzar la informació (organitzem llocs web i grups a les xarxes socials, traduïm articles, pautes de tractament, fem clips i pel·lícules sobre la síndrome de Rett). També realitzem conferències sobre la síndrome de Rett (2011 i 2016), cursos per a metges (2011, 2012, 2013, 2014, 2016) i seminaris per a pares (2011, 2012, 2015, 2016, 2018).

- **Hi ha tractaments disponibles per tractar la síndrome de Rett al vostre país? En cas afirmatiu, creus que són afectius?**

“Treatment is not available, nor is extensive scientific research. But rehabilitation is very multi-faceted: there are state rehabilitation services and commercial rehabilitation centres. Families can choose. Many rehabilitation treatments are effective. I can't say anything definite about the treatment.”

Traducció: Els tractaments no estan disponibles, ni hi ha una investigació científica extensa. Però la rehabilitació és molt polifacètica: hi ha serveis de rehabilitació estatals i centres de rehabilitació comercials. Les famílies poden triar. Molts tractaments de rehabilitació són eficaços. Tot i això no puc dir res definitiu sobre el tractament.

9.5. Associació de pares de la Síndrome de Rett de Turquia

L'Associació de pares de la Síndrome de Rett de Turquia és una de les representants de països subdesenvolupats. Tal com es pot verificar a les preguntes inferiors, els recursos dels quals disposen són mínims. No tenen oficialment una associació oficial com a tal, ja que les condicions del país també ho dificulten, però tot i això, els pares s'uneixen per tenir més força envers les dificultats de la síndrome.

- **Com funciona exactament la vostra associació?**

“We are a community and haven't got any legal entity or association. So we bring together the funds for our work in collaboration. We had organized meetings before coronavirus. With the facilities provided by some of our supporters, we can use the conference rooms of some hotels for our meetings/activities. We strive to continue all our work / activities with the awareness of the community, as much as possible, without the need for collecting funds, with the help of our friends and supporters.”

Traducció: Som una comunitat i no tenim cap entitat jurídica o associació. Així doncs, reunim els fons per al nostre treball en col·laboració. Havíem organitzat reunions abans del coronavirus. Amb les facilitats que proporcionen alguns dels nostres seguidors, podem utilitzar les sales de conferències d'alguns hotels per a les nostres reunions / activitats. Ens esforcem per continuar tota la nostra feina / activitats amb la consciència de la comunitat, tant com sigui possible, sense necessitat de recaptar fons, amb l'ajuda dels nostres amics i simpatitzants.

- **Creus que és necessari fer difusió de la síndrome i donar-la a conèixer? Per què?**

“Yes, because this is a rare disease, so many times we had to educate our children's educators about Rett Syndrome and its effects. If we can increase awareness of the disease, we think that our children will be able to get help more efficiently from professionals in the field of education and health.

In addition, we hope that in the long term, the greater its awareness, the more efforts can be made for treatment.”

Traducció: Sí, com que es tracta d'una malaltia rara és necessari educar els educadors dels nostres fills sobre la síndrome de Rett i els seus efectes. Si podem augmentar la consciència de la malaltia, pensem que els nostres fills podran obtenir ajuda de manera més eficient per part dels professionals de l'àmbit educatiu i de la salut.

A més, esperem que a llarg termini, com més consciència es tingui, més esforços es podran dedicar a invertir al tractament.

9.6. Associació d'Anglaterra de la Síndrome de Rett

L'Associació d'Anglaterra de la Síndrome de Rett és una de les més antigues de les que s'ha contactat al llarg del projecte. De fet, va ser fundada al 1985, i la informació detallada a continuació ha estat proporcionada per l'entrevista realitzada a la presidenta de l'associació, Becky Jenner.

- **Com funciona exactament la vostra associació?**

“Rett UK provides the emotional and practical support needed to deal with the everyday challenges that living with Rett syndrome presents. A national telephone helpline answers calls from desperately worried parents, not just at the point of diagnosis but also at key transitions and moments of crisis. Social media support is increasingly important and the family support team actively engages with families via social media. A new ‘Listening Ear’ service was launched in Nov 2020 with experienced and trained parent volunteers providing a peer to peer support service on the telephone or on Zoom. Access to high quality seminars from the UK's leading experts on Rett syndrome at Regional Days and Family Weekends provides families with up to date, accurate information in subjects like epilepsy, spinal surgery and communication, helping them with management of the disability.”

Traducció: Rett UK proporciona el suport emocional i pràctic necessari per fer front als reptes quotidians que presenta la convivència amb la síndrome de Rett. Una línia telefònica d'atenció nacional atén les trucades de pares preocupats desesperadament, no només en

el moment del diagnòstic, sinó també en transicions clau i moments de crisi. El suport a les xarxes socials és cada vegada més important i l'equip de suport a la família participa activament amb les famílies a través de les xarxes socials. El novembre de 2020 es va llançar un nou servei "Orella que escolta" amb pares voluntaris experimentats i formats que proporcionen un servei d'assistència d'igual a igual per telèfon o mitjançant Zoom. L'accés a seminaris d'alta qualitat dels principals experts britànics en síndrome de Rett durant els dies regionals i els caps de setmana familiars proporciona a les famílies informació actualitzada i precisa en temes com l'epilèpsia, la cirurgia de la columna vertebral i la comunicació, ajudant-les a controlar la discapacitat.

- **Heu finançat algun estudi relacionat amb la síndrome?**

"No, we have not funded research for some years now as Reverse Rett do that in the UK – we focus on support"

Traducció: No per part nostra des de fa alguns anys, ja que Reverse Rett n'és l'encarregada de fer-ho al Regne Unit. Nosaltres ens centrem en el suport.

- **Creus que és possible poder parlar de cura per la síndrome de Rett en un futur proper?**

"I do not think a full cure will be found for many years yet but treatments that will help with certain aspects are very near – eg. to help with the breathing issues."

Traducció: No crec que es trobi una cura completa durant molts anys encara, però els tractaments que ajudaran amb certs aspectes són molt propers, per exemple, per ajudar amb els problemes respiratoris.

9.7. Associació de Països Baixos de la Síndrome de Rett

Per últim, l'Associació de Països Baixos de la Síndrome de Rett, fundada el març de 2008, també ha participat en el projecte i ha accedit a realitzar l'entrevista per tal de proporcionar informació sobre aquesta. S'ha entrevistat a Ad Linssen, portaveu de l'associació.

- **Com funciona exactament la vostra associació?**

“We receive an annual amount of EUR 45.000 from the Dutch government to support our various activities. In addition to that we are active in fundraising. We do organize meetings between parents/care professionals/doctors. Most of them are digital. We have an active network of speech therapists and physiotherapists within our Rett community. This in turn is governed by so-called Rett Center of Expertise that is linked to Maastricht University as well as Maastricht Academic Hospital.”

Traducció: Rebem un import anual de 45.000 euros del govern holandès per donar suport a les nostres diverses activitats. A més, som actius en la recaptació de fons. Organitzem reunions entre pares / professionals de l'atenció / metges. La majoria són digitals. Tenim una xarxa activa de logopedes i fisioterapeutes a la nostra comunitat Rett. Això, al seu torn, es regeix per l'anomenat *Rett Center of Expertise*, que està vinculat a la Universitat de Maastricht i a l'hospital acadèmic de Maastricht.

- **Creus que és necessari fer difusió de la síndrome i donar-la a conèixer? Per què?**

“Yes, due to various reasons including providing information to parents, caretakers, doctors and other stakeholders. Our new website is designed in a way that it would be easier for the different groups to find the information they are looking for. Furthermore, to increase the awareness for Rett syndrome.”

Traducció: Sí, per diversos motius, com ara proporcionar informació als pares, conserges, metges i altres parts interessades. El nostre nou lloc web està dissenyat de manera que sigui més fàcil per als diferents grups trobar la informació que busquen. A més, per augmentar la consciència de la síndrome de Rett.

- **Creus que és possible poder parlar de cura per la síndrome de Rett en un futur proper?**

“The US RSRT has a good overview of the scientific research they are working on. In addition every 2 years there is either a European Rett Conference or a World Rett conference whereby researchers from all over the world come together and share information.

Obviously, there are other tracks and ways of communication available whereby research and results are shared in the meantime. We are aware that it will take time & effort in order to find a cure for Rett.”

Traducció: El RSRT dels EUA té una bona visió general de la investigació científica en la qual treballen. A més, cada dos anys hi ha una conferència europea de Rett o una conferència mundial de Rett en la qual investigadors de tot el món es reuneixen i comparteixen informació. Òbviament, hi ha altres vies i formes de comunicació disponibles en les que es poden compartir investigacions i resultats mentrestant. Som conscients que caldrà temps i esforç per trobar una cura per a Rett

De la gran quantitat d'informació aportada per les diferents associacions se n'ha extret que depenent del país i del nivell d'investigació que s'ha arribat a cadascun d'aquests, veuen les formes d'una forma o d'una altra. D'una banda, països com Xile o Turquia tenen pocs recursos, i no poder participar en el finançament d'estudis del seu país perquè no se'n duen a terme. És per aquest motiu que alguns d'ells poden creure que trobar una cura és missió impossible, o que encara que es trobi, els habitants afectats no se la pugin permetre. D'altra banda, països com Països Baixos, Espanya o Anglaterra, disposen de més recursos tant d'investigació com de tractaments i teràpies. Això suposa poder proporcionar una millor qualitat de vida als pacients, i veure la recerca de la cura de forma més optimista.

10. INVESTIGADORS DE LA SÍNDROME DE RETT

10.1. Judith Armstrong

Judith Armstrong Moron és una doctora llicenciada en genètica i especialitzada en l'àmbit de la neurogenètica i les malalties neurològiques hereditàries. Durant el seu doctorat va centrar-se en la Síndrome de Rett i la Síndrome del Cromosoma X fràgil, i posteriorment va participar en la posada a punt del banc d'ADN de teixits neurològics de l'Institut de Neuropatologia. Des del 2008 fins l'actualitat, ha estat treballant al Servei de Genètica Molecular de l'Hospital Sant Joan de Déu. Pertany al grup CIVERER U-703, i s'encarrega de la recerca sobre la Síndrome de Rett i el diagnòstic molecular de malalties neurogenètiques.



Il·lustració 38: Judith Armstrong
<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.sjdhospitalbarcelona.org%2Fca%2Fjudith-armstrong->

Degut a la relació que manté amb la malaltia i les nombroses aportacions que ha realitzat en l'àmbit de la detecció d'aquesta, se li ha realitzat una entrevista d'onze preguntes. Les cinc més rellevants per tal d'acabar d'entendre el funcionament de la síndrome són les transcrites a continuació. L'entrevista completa es pot trobar a l'annex del treball.

- **El marc temporal juga un paper important en la detecció de la Síndrome de Rett per a poder minimitzar els símptomes de les persones que el pateixen?**

“Sí, la veritat és que sí, perquè quan més aviat es comenci amb una teràpia de fisioteràpia i d'estimulació precoç millor. És a dir, pacients que se sap que comencen a tenir un retard en el desenvolupament, sí o sí, independentment del diagnòstic que tinguin és recomanable que comencin amb una estimulació precoç entre d'altres teràpies. Són petites coses que ens permeten saber que no perdran adquisicions que encara no han perdut, o inclús recuperar alguna que ja hagin perdut.

Per exemple, si saps que és un síndrome de Rett, saps que hi ha certs aspectes que perdrà i fets clínics que apareixeran, com l'epilèpsia, i és possible preveure-ho. Això permet donar un pronòstic per la família, no curar-la, perquè de moment no és possible, però si que es pot aportar un pronòstic, i això ajuda tant a la família, com al neuropediatra.”

- **Si cada gen codifica per RNA específic, com és possible que la malaltia pugui donar-se per l'afecció de diferents gens i no només la d'un en concret?**

“Això és la recerca en la que estem. El gen majorment mutat és el MecP2, el qual dona una clínica bastant homogènia entre els diferents pacients. Si el gen mutat és el CDKL5, la clínica no és tant semblant al MecP2 sinó que és molt més greu i les crisis epilèptiques, a diferència dels MecP2 apareixen abans dels cinc anys, als pocs mesos de vida. Els pacients amb el FOXP1 mutat també tenen una clínica molt més greu, ja que presenten una hipotonia molt més severa.

Tot i això, també és veritat que dins dels pacients clàssics amb el gen MecP2 mutat hi ha diferències. Es diu síndrome perquè comparteixen uns trets característics totes elles però no totes elles els presenten de la mateixa manera, llavors això també és el que estem estudiant.”

- **Els símptomes no es mostren fins entre els sis i 12 mesos d'edat, moment en que té lloc una reversió. Perquè no tenen lloc prèviament si la mutació és present des del naixement, i per tant, la proteïna ja no es produeix adequadament?**

“Ja es neix amb aquesta mutació, per tant la proteïna ja no s'està expressant correctament des de llavors. El que passa és que aquesta proteïna té una funció important en la maduració neuronal i aquesta acaba entre els sis i divuit mesos de vida. Durant aquest període de temps, es creen totes les connexions neuronals, per això, com que el gen afecta a aquest desenvolupament neuronal, també afecte a les connexions, i això desencadena tots els símptomes característics de la síndrome.”

- **He llegit que poden haver-hi tractaments personalitzats, com el cas de l'estudi que va publicar-se dient que la D-serina pot millorar la funció neuronal del síndrome de Rett. Com es pot minimitzar l'impacte neuronal que produeix la mutació a través d'aquest aminoàcid?**

“Aquest va ser un estudi molt impactant que vam realitzar mitjançant la col·laboració de diferents centres. En aquest vam veure que hi havia una nena que presentava uns trets clínics que s'assemblaven al Rett. A través de seqüenciacions es va veure que hi havia un gen afectat, que no era el MecP2, sinó que era el GRIN2B. La mutació que afectava a aquest gen impedia la seva correcta funció, la qual està relacionada amb els receptors i transportadors de membrana.

Llavors, es va veure que si s'incrementava la quantitat de D-serina en ratolins i posteriorment en la nena, feia que el transportador afectat pogués tornar a funcionar bé.

Però això va aconseguir-se en una nena en concret i en una mutació concreta. Si això succeeix en més pacients, ja es tindria un diagnòstic i un tractament establert.

És un gran pas, perquè s'està donant una forma de millorar la qualitat de vida, i inclús de fer desaparèixer els símptomes d'aquesta pacient en concret.”

- **L'absència de la proteïna MecP2, no implica un dany irreparable de les neurones, sinó que causa una interrupció prematura en el desenvolupament neuronal. S'han encarat estudis de tractaments o de prevenció en l'àmbit de trobar una forma per reactivar el desenvolupament neuronal? Si és així, a quines conclusions s'ha arribat?**

“Sí, la veritat és que sí, s'ha intentat. El MecP2, és capaç d'actuar com un director d'orquestra i dirigir-la. El problema no és que l'orquestra no sàpiga tocar sinó que no sap en quin moment ha de tocar. Per dir-ho d'alguna forma, els instruments de vent toquen bé, els de percussió també, però com que no saben quan han de tocar, ho fan quan volen i no ho poden fer sempre bé. Llavors en aquest moment és quan intentem trobar algun substitut del MecP2, que de fet encara no s'ha trobat. El que s'està intentant actualment és poder dirigir cada grup d'instruments de forma autònoma. És a dir, veure quins són cada grup d'instruments, i com es poden anivellar i afinar cada grup per tal de que toquessin tal com ho farien si estiguessin sent dirigits.

Tot i això, encara no se saben tots els instruments, llavors un cop es sàpiguen, es podrà començar a actuar. És una situació molt complexa ja que es tracta d'un gen que està afectant a molts altres gens, llavors s'ha de vigilar en les seves modificacions per no alterar-ne alguns que funcionin correctament. No és fàcil. A més a més, totes les proves que s'haurien de fer s'haurien de realitzar a l'òrgan diana, el qual és el cervell, i evidentment no es poden agafar mostres de cervells de pacients a la lleugera. Per això has de trobar un model semblant, o un model animal que et permeti veure què és el què succeeix exactament.

El que també ha succeït molt aquests últims anys és que quan es prova d'aplicar en pacients allò que en ratolins havia funcionat, no és possible realitzar-ho, perquè com que estem parlant d'espècies animals molt diferents. És per això que s'han de trobar diferents models més pròxims als humans.”

10.2. Jeffrey Neul

Jeffrey L. Neul és un doctor especialitzat en la cura clínica i la recerca genètica de trastorns neuronals, principalment en la síndrome de Rett. És el director del *Vanderbilt Kennedy Center*, situat a Nashville, Estats Units. En aquests laboratoris es centren en l'ús d'una combinació de genètica moderna, molecular i fisiològica per tal de caracteritzar animals i models cel·lulars de la síndrome de Rett i trastorns relacionats amb aquests. D'aquesta forma es pretén desenvolupar una comprensió més àmplia i clara de les bases fisiopatològiques, i crear també noves cures o teràpies que puguin ser eficaces pels pacients.



Il·lustració 39: Jeffrey Neul
<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmedschool.vanderbilt>.

Ell mateix afirma a l'entrevista realitzada (veure annexos), que porta aproximadament 20 anys dedicant-se a la recerca de la síndrome de Rett. És per aquest motiu que se li han realitzat un seguit de preguntes referents al punt en el que es troba la recerca de la malaltia actualment i les possibilitats de trobar-ne una cura. La part de l'entrevista que es pot veure a continuació ha estat transcrita en l'idioma original (anglès), i posteriorment, a la part inferior de cada pregunta, ha estat traduïda al català. La informació més destacada que se n'ha extret es troba a les següents preguntes:

- **En quin punt es troba la recerca actual de la síndrome de Rett?**

“We are still trying to get closer to the symptomatic bases of Rett syndrome. There are currently several clinical trials underway based on the observation of the benefits provided by ketamine and other drugs. Furthermore, I think it's really exciting that newer approaches such as gene therapy or new biological approaches to edit the gene may be coming up in the future.”

Traducció: Seguim intentant apropar-nos a les bases simptomàtiques de la síndrome de Rett. Actualment hi ha diversos assajos clínics en curs basats en l'observació dels beneficis que proporciona la *ketamina* i altres medicaments. A més, crec que és realment emocionant que en el futur puguin sorgir enfocaments més nous com la teràpia gènica o nous enfocaments biològics per editar el gen.

- **Què ha set el què més t'ha sorprès al llarg del teu recorregut com a investigador de la síndrome de Rett?**

“One of the things that has had the most impact on me over the 20 years I've been working on the syndrome is the development of ideas for therapies, which we hope will have a big enough and positive impact on patients' lives. In addition, these same enhanced therapies could even modify certain aspects of the syndrome.”

Traducció: Una de les coses que ha tingut més impacte en mi durant els 20 anys que he estat treballant en la síndrome és el desenvolupament d'idees per a teràpies, que esperem que tinguin un impacte prou gran i positiu en la vida dels pacients. A més, aquestes mateixes teràpies millorades poden fins i tot modificar certs aspectes de la síndrome, fet que és sorprenent.

- **Creus que serà possible parlar de cura en un futur proper?**

“I have a lot of hope that we will develop disease modifying or at least a very targeted symptomatic treatments for Rett syndrome that will extremely improve the quality of life of people who are affected and utterly improve the conditions of the overall community involved in it.”

Traducció: Tinc molta esperança que desenvoluparem tractaments simptomàtics modificadors de la malaltia o, com a mínim, molt específics per a la síndrome de Rett que milloraran extremadament la qualitat de vida de les persones afectades i milloraran completament les condicions de la comunitat en general implicada.

10.3. Anne-Marie Bisgaard

Anne-Marie Bisgaard és neuròloga del centre de malalties rares i de la síndrome de Rett de Copenhagen (*Center for Rare Diseases and Center for Rett syndrome*). Concretament, treballa al departament de pediatria i medicina adolescent.

A continuació hi ha algunes de les preguntes que se li van realitzar a l'entrevista per tal de conèixer el seu recorregut en la síndrome de Rett. A més a més, també es proporciona informació sobre les bases neurològiques de la malaltia que és útil per acabar d'entendre el seu funcionament. L'entrevista es va realitzar en anglès, és per aquest motiu que la resposta es troba inicialment transcrita en anglès i a continuació traduïda al català. Pel que fa a les preguntes, han estat traduïdes directament. L'entrevista completa es pot trobar als annexos del projecte.



Il·lustració 40: Anne-Marie Bisgaard, neuròloga
<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2F>

- **Durant quant has estat estudiant la síndrome de Rett? I perquè vas interessar-t'hi?**

"I have worked with Rett syndrome for 9 years. I had been interested in neurological diseases in children for a long time, and in 2011 I got the possibility to work at the Danish Center for Rett syndrome."

Traducció: Fa 9 anys que treballo amb la síndrome de Rett. Feia molt de temps que m'interessaven les malalties neurològiques en nens i el 2011 vaig tenir la possibilitat de treballar al Centre Danès per a la síndrome de Rett".

- **Neurològicament parlant, com afecta cada mutació al cervell del pacient? (per exemple, quan es tracta de la mutació del gen MECP2, produeix una manca de proteïna MECP2 que és responsable del desenvolupament del cervell. No obstant això, com pot ser possible que les mutacions d'altres gens provoquin la mateixa síndrome? Quin impacte té cada mutació al cervell?)**

"MeCP2 is essential for proper brain development and maintenance of brain function on a lifelong basis. The neurons and their connections are impaired among other things. MECP2 regulates other genes and they all work in networks affecting each other. This means that mutations in genes in this network or pathway can result in RTT or diseases resembling RTT. It is my impression that the phenotypes are not exactly alike."

Traducció: La proteïna MeCP2 és essencial pel correcte desenvolupament cerebral i el manteniment de la funció cerebral de tota la vida. Les neurones i les seves connexions es veuen deteriorades entre altres coses. El gen MECP2 regula altres gens i tots funcionen en xarxes que s'afecten mútuament. Això significa que les mutacions en gens d'aquesta

xarxa o ruta poden provocar RTT o malalties semblants a RTT. Tinc la impressió que els fenotips no són exactament iguals .”

- **Els pacients que pateixen mutacions al MECP2 no produeixen la proteïna MECP2 des que neixen. Malgrat tot, durant els primers mesos poden aprendre a gatejar o a pronunciar paraules senzilles i no és fins als 6-18 mesos d'edat que pateixen la "regressió" que els fa perdre habilitats que ja havien adquirit. En termes neurològics, com és possible? (Si mai han produït prou proteïna MECP2 i ajuda al desenvolupament del cervell, no haurien pogut aprendre res fins i tot abans de la regressió, no?**

“I agree that it is strange, and I don't know exactly why it is so. I think that the reason is that the amount of MeCP2 protein is large enough for the early development. The symptoms appear when the brains requirement exceed the level of MeCP2.”

Traducció: Estic d'acord en que és estrany i no sé exactament per què és així. Crec que la raó és que la quantitat de proteïna MeCP2 és prou gran per al desenvolupament primerenc. Els símptomes apareixen quan el requisit cerebral supera el nivell de MeCP2 ”.

11. VÍDEO DE DIFUSIÓ DE LA SÍNDROME DE RETT

Tant l'enquesta realitzada a la població com el seguit de preguntes que es van fer als pares mostren que un gran percentatge de gent no coneix la síndrome de Rett. De fet, amb les dades obtingudes s'ha pogut observar com un 80,3% de les 401 persones enquestades no coneixen la síndrome, i un 95,5% dels 44 pares que han col·laborat tampoc sabien de l'existència de la malaltia abans de que els hi diagnosticuessin als seus fills.

Aquest seguit de dades són força sorprenents, ja que tot i saber que es tracta d'una malaltia minoritària, el fet de que tant poca gent la conegui en dificulta la seva detecció, el procés del diagnòstic, la disponibilitat de tractaments adaptats i la recerca mèdica per a cures definitives de la malaltia. De fet, Yolanda Corón afirmava a l'entrevista: *“está claro que cuanto más visibilidad demos a la enfermedad y más colaboremos entre todos, antes llegaremos a encontrar una cura”*.

Per tot aquest seguit de motius, s'ha decidit realitzar un vídeo de difusió de la síndrome de Rett. L'objectiu és compartir-lo a través de les xarxes per tal de que arribi al major nombre de persones possible. D'aquesta forma, s'intenta col·laborar en donar visibilitat al que moltes nenes i famílies pateixen en silenci.

El vídeo no hauria estat possible sense la col·laboració de la Noèlia Fernandez de l'Associació Catalana de la Síndrome de Rett, la Yolanda Corón de l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett i la Jessica Cubillos de l'Associació de Caminem per Ells i Elles de Xile; de la doctora Judith Armstrong de l'hospital Sant Joan de Déu de Barcelona i el doctor Jeffrey Neul de *Vanderbilt University* situada a Nashville, Tennessee i dels pares, mares i nens de vuit famílies de les associacions mencionades anteriorment: Juan Herrera, Ambar Opazo, Miguel, Janet Toja, Natalia Aranguiz, Karen Salinas, Teresa Ainoza i Sandra Araya.

El fet de que hagi participat gent d'arreu del món, ha fet que el vídeo s'hagués de realitzar amb subtítols per tres idiomes: català, espanyol i anglès. D'aquesta forma s'ha pogut fer arribar a tots els participants amb l'idioma nadiu de cadascun d'ells, i a la resta d'associacions que tot i no participar en el vídeo han ajudat en les enquestes del treball. La durada total és de quatre minuts i 48 segons.

Els enllaços dels tres vídeos corresponents són els següents:

- Català: <https://youtu.be/VyePfb-yg9I>
- Espanyol: <https://youtu.be/tU6W9Y3VAeA>

- Anglès: <https://youtu.be/tU6W9Y3VAeA>

Les tres associacions mencionades anteriorment han ajudat amb la difusió a través de compartir el vídeo a les seves pàgines web i a la xarxa social del Facebook. Per tal de visitar el vídeo des de les seves publicacions s'hi pot accedir des dels següents enllaços:

- Vídeo al Facebook de l'Associació Catalana de la Síndrome de Rett: https://m.facebook.com/pg/RettCat/posts/?ref=page_internal&mt_nav=0
- Vídeo a la pàgina web de l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett: <https://rett.es/2020/11/09/participa-en-un-estudio-sobre-terapias-rett/>
- Vídeo al Facebook de l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett: <https://www.facebook.com/302844743209300/posts/1705301369630290/?d=n>
- Vídeo al Facebook de l'associació de Caminem per Ells i Elles de Xile: <https://www.facebook.com/1341500629311724/posts/3260514064077028/?sfnsn=mo>

Desde AESR queremos agradecer a Laura Mir, estudiante de bachillerato, la visibilidad a través de su gran trabajo cuyo objetivo es estudiar la eficacia de las terapias en el síndrome de Rett.

Aquí os dejando un bonito vídeo que Laura ha creado gracias a la colaboración de familias e investigadores:



Y para completar este estudio, os dejamos el enlace en el que las familias Rett pueden participar a través del siguiente formulario:

👉 <https://forms.gle/FGA5jNkBxRsHcqCx6>

¡Damos un paso más y nos hacemos más fuertes! 🙌
Il·lustració 41: Captura de la pàgina web de l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett <https://rett.es/2020/11/09/participa-en-un-estudio-sobre-terapias-rett/>

12. CONCLUSIONS

Al llarg d'aquest treball s'ha pogut comprovar a través de dades verídiques que la síndrome de Rett és una malaltia no només minoritària, sinó també amb una base molecular complicada. A més a més, afecta a una de les parts del cos més complexes: el sistema nerviós, i concretament al desenvolupament del cervell. A tot això s'hi suma el fet de que encara no se sap perquè l'afectació de diferents gens ubicats a diferents cromosomes poden donar lloc a una mateixa simptomatologia. A més, al afectar a poques persones, el fet de poder subvencionar estudis per aprofundir en l'àmbit suposa un procés complicat. És pel conjunt d'aquests motius que a dia d'avui encara roman sense cura definitiva, que comprèn un difícil procés de diagnòstic i que suposa certs esforços per algunes de les famílies poder arribar a tractar-lo.

En primer lloc convé subratllar algunes de les dades més rellevants que s'han obtingut a través d'entrevistes realitzades a especialistes en la malaltia i al seu mecanisme, ja que aquestes responen a la pregunta formulada al principi de l'estudi i a una part de la primera hipòtesi, la qual ha estat validada. Pel que fa a la pregunta (com és possible que pugui ser causada per diferents mutacions en diferents gens situats a diferents cromosomes?), no s'ha pogut arribar a cap conclusió perquè no té resposta. De fet, en una de les aportacions realitzada per Judith Armstrong s'afirma que es desconeix per què diferents mutacions desemboquen en la síndrome de Rett, i que es segueix investigant en aquest àmbit. Aquesta informació determina el nivell de dificultat en el que es troben els investigadors d'aquesta malaltia, i soluciona la pregunta inicialment qüestionada. Referent a la hipòtesi, la qual era que la síndrome de Rett és una malaltia complexa, s'ha pogut comprovar que és certa ja que després de parlar Jeffrey Neul i Anne-Marie Bisgaard s'ha vist que no només presenta dificultat la mutació en si, sinó també les parts del cos afectades: el sistema nerviós, cervell, neurotransmissors... i la forma en la que es veuen afectades: la inhabilitació del correcte desenvolupament i funcions. A més, de l'entrevista amb tots ells també se n'ha extret que el marc temporal afecta al tractament de la síndrome. Si a això s'hi suma que pel fet de ser una malaltia minoritària i poc coneguda el seu procés de diagnòstic és més llarg, es dona lloc a una situació de controvèrsia. Això és degut a que per una banda, els doctors afirmen que detectar de forma avançada la malaltia és positiu a l'hora de tractar-la, però, per altra banda, més del 60% dels pares enquestats al llarg del treball afirmen haver esperat més d'un any i haver visitat a més de tres o quatre especialistes per acabar obtenint un diagnòstic. Així doncs,

se'n extreu que les famílies afectades es troben en un bucle que romandrà sense fi fins que s'estengui el coneixement de la síndrome o fins que s'acabi trobant una cura definitiva.

En segon lloc, també s'ha portat a terme un estudi del coneixement d'aquesta síndrome per part de la població, verificant d'aquesta forma la tercera hipòtesis inicialment plantejada. Aquesta era sobre si el fet que la síndrome de Rett sigues una malaltia rara i minoritària influïa en ser poc coneguda per la gent. Les dades més rellevants extretes d'aquesta part del projecte han servit per poder emmarcar la hipòtesi com a certa, ja que, tot i que el 72,6% de les 401 persones enquestades afirmen saber què són les malalties rares, només el 19% saben que es tracta de la síndrome de Rett. Així doncs, a través d'aquests resultats, juntament amb les respostes del 95% dels pares d'afectats que afirmaven que abans de que diagnosticuessin els seus fills no sabien de l'existència de la malaltia, s'ha pogut concloure que és una síndrome molt poc coneguda, i que això dificulta el procés de diagnòstic dels pacients i incita la invisibilitat tant social com científica de la síndrome. Per tant, lligada amb la conclusió extreta prèviament, s'ha pogut demostrar que promovent i escampant coneixement dels casos Rett, potser es podria arribar a conscienciar a la població de què és exactament aquesta malaltia. De la mateixa manera, també s'ajudaria d'aquesta forma a les famílies afectades a normalitzar la síndrome, a poder obtenir diagnòstics de forma avançada i a tractar els pacients de forma adequada per tal d'allargar-los l'esperança de vida i millorar-los-hi les condicions.

En tercer lloc, a través de l'enquesta i les entrevistes realitzades als familiars de pacients s'ha pogut comprovar una part de la primera i la segona hipòtesis. Pel que fa a la primera enquesta que s'ha dut a terme, ha aportat informació proporcionada per 44 famílies en anonimat. Gràcies a això, s'ha acabat afirmant que el 50% d'aquestes havien patit problemes econòmics per tractar els seus fills. Aquestes dades, juntament amb les esmentades prèviament recolzen la suposició inicial que pel fet de tractar-se d'una malaltia minoritària era més probable trobar-se amb problemes d'aquest estil. A més a més, el més important que s'ha extret d'aquesta enquesta ha estat que tots els nens, tant si presenten un tipus de mutació o un altre, pateixen més o menys els mateixos símptomes, però amb diferents intensitats. Això evidencia el que suposa l'actual incògnita de la ciència: diferents mutacions, a diferents gens i diferents cromosomes, donen lloc a uns mateixos símptomes.

Referent a l'anàlisi de els dades obtingues a les entrevistes que s'han realitzat a 31 famílies, s'ha proporcionat informació que nega rotundament la segona hipòtesis formulada inicialment. Aquesta era que segons el tipus de variant de la síndrome algunes teràpies serien més beneficioses que d'altres, i es pretenia determinar la teràpia més eficaç en cada cas. Tot

i això, aquest objectiu no ha estat possible ja que la hipòtesi ha estat refutada. Això és degut a que cada família ha assenyalat diferents teràpies que duen a terme els pacients Rett i aquestes no varien entre els pacients amb diferents gens mutats sinó que, per la contra, s'ha establert un mateix patró de teràpies i tractaments que tots ells comparteixen. També és cert que hi ha hagut una limitació en aquest aspecte: el fet de no poder comptar amb respostes d'afectats del gen FOXP1. Com que poca gent pateix la malaltia, i d'aquesta minoria, gran part pateixen la síndrome de Rett clàssica, ha estat difícil arribar a contactar amb formes atípiques. És per aquest motiu que de cara a posteriors estudis s'hauria de procurar analitzar dades que incloguessin totes les varietats de la síndrome.

A més a més, alguns dels pares han remarcat que no s'aconsegueix res amb una teràpia en concret, sinó que és la suma d'elles que pot acabar donant lloc a una millora per part de l'afectat. Així doncs, malgrat que no ha estat possible determinar una teràpia estrella per cada variant de la síndrome, sí que s'ha pogut arribar a una conclusió sobre quina és la més beneficiosa pels pacients en general, independentment del gen mutat. Aquesta és la fisioteràpia, que tal com assenyalen els familiars, és la que més resultats dona degut a que proporciona millores a alguns dels símptomes més complicats. Sense aquesta teràpia, es perdria de forma molt més ràpida la mobilitat dels pacients i els músculs perdrien les seves funcions. Això desencadenaria a la mort prematura de l'afectat, per tant, la fisioteràpia es coneix com a una de les teràpies físiques imprescindibles. Pel que fa a la part emocional, molts pares han ressaltat les teràpies relacionades amb animals. De fet, afirmen que aquest tipus d'activitats els ajuda a relaxar-se i en algun pacient en concret inclús ha arribat a calmar-li les crisis epilèptiques. Tot i això, aquesta última depèn molt de la intensitat de la síndrome i de les condicions concretes de cada pacient.

En quart lloc, referent a una de les últimes parts de la primera hipòtesi sobre que degut a que la síndrome de Rett és una malaltia minoritària, hi ha poques associacions i ajudes entre els pares i mares de diferents països, s'ha pogut veure que és completament el contrari. De fet, precisament pel fet que hi hagi poques persones que la pateixen, els familiars d'aquests estan més predisposats a donar-se suport en el procés de la malaltia. Durant la recerca s'ha aconseguit contactar amb varies associacions de diferents països, tant dels més desenvolupats com podrien ser Alemanya, Gran Bretanya, Suïssa, Dinamarca i Països Baixos, els quals tenen més recursos disponibles, com dels que disposen de menys recursos com Turquia i Xile. Tots aquests, tot i optar a més o menys tractaments i teràpies, consten d'associacions de pares i especialistes que es donen suport entre ells. No obstant, la major

part d'aquestes associacions s'han creat recentment, és a dir, durant la última dècada. Gràcies a les entrevistes que s'han realitzat s'ha pogut veure que en funció del nivell de desenvolupament que té el país, i en funció dels recursos dels que disposa, s'encara la malaltia d'una forma o d'una altra. És a dir, les zones amb menys recursos veuen molt complicat trobar una cura i poder permetre-se-la. D'altra banda, les zones més desenvolupades i que més potencien els àmbits de la recerca es mostren més optimistes en aquest aspecte.

També és important poder remarcar l'evolució d'una de les pacients més grans d'Espanya que pateix la síndrome de Rett, que és el cas de l'Ana María. Gràcies a l'Associació Catalana de la Síndrome de Rett ha estat possible posar-se en contacte amb els pares d'aquesta noia, i s'ha pogut inclús visitar-la i realitzar un seguiment del seu desenvolupament des del diagnòstic fins l'actualitat. Actualment té 46 anys, i va ser diagnosticada amb 31. Són dades força xocants que alhora afirmen el que prèviament s'ha estat mencionant: que el diagnòstic d'aquesta classe de malalties és difícil de dur a terme. Pel que fa a la seva evolució, pot definir-se com a estable, i se li han aplicat una gran varietat de teràpies que l'han ajudat a conviure amb la malaltia. De tota aquesta experiència se n'ha extret l'oportunitat de veure un cas en directe, així com l'estudi detallat i cronològic de la malaltia d'una pacient amb alteració al MECP2. També se n'ha pogut concloure que tot i que alguns especialistes ressalten la importància d'obtenir un diagnòstic el més aviat possible per millorar i augmentar l'esperança de vida del pacient, hi ha casos excepcionals en els que tot i haver obtingut un diagnòstic en edats força avançades, gràcies a teràpies i constància, s'ha pogut garantir unes bones condicions a la pacient.

Per últim, ressaltar també l'impacte que ha tingut el vídeo realitzat a la última part del projecte. Aquest s'ha realitzat com a conseqüència dels resultats obtinguts a les enquestes, els quals demostraven el poc coneixement que presenta la gent d'aquesta síndrome. Degut a això i a l'interès per part de pares, associacions i especialistes per donar a conèixer la malaltia, s'ha decidit crear un audiovisual que ha acabat publicant-se a les pàgines web i xarxes socials de les associacions que han col·laborat. D'aquesta forma, al llarg del temps, quan el vídeo hagi pogut arribar al màxim de persones possible, es podrà determinar si el fet de que la malaltia sigui més coneguda influeix en els processos de diagnòstic i investigació. Tot i això, no és una conclusió a la que es pugui arribar de forma immediata ja que l'efecte només es pot veure a llarg termini.

En general, es conclou que de les tres hipòtesis formulades al principi del treball de recerca, dues s'han pogut donar per vàlides, mentre que l'altra ha estat refutada, i la pregunta

qüestionada no ha pogut ser resposta. D'una banda, tal com s'ha anat mencionant, s'ha vist estadísticament a través d'enquestes i entrevistes que la síndrome de Rett és poc coneguda, difícil de diagnosticar i de tractar, i també s'ha confirmat per especialistes que la seva complexitat és molt elevada. D'altra banda, contràriament a la hipòtesi relacionada amb les teràpies, s'ha vist que no hi ha teràpies millors o pitjors segons la variant de la síndrome, sinó que totes ajuden per igual als pacients independentment de la mutació que pateixin. Pel que fa a la pregunta sobre com és possible que la síndrome de Rett pugui ser causada per tantes mutacions diferents, no s'ha pogut obtenir una resposta degut a que és el punt principal de la recerca actual.

Per acabar, aquest treball ha estat una oportunitat immensament valuosa per conèixer casos de pacients d'una malaltia tant poc comuna com la síndrome de Rett. Ha suposat també ajudar en la difusió del coneixement d'aquesta, a través d'un vídeo que ha arribat i segueix arribant a varies persones, i ha proporcionat l'ocasió per conèixer més a fons una malaltia complexa, sense cura, però amb un gran camí d'esforç i investigació al voltant que tard o d'hora donarà els seus fruits.

13. FONTS DOCUMENTALS

A. Roche Martínez, J. A. M. y. M. P. M., 2011. *Síndrome de Rett*, s.l.: s.n.

Armstrong, J., 2020. *La síndrome de Rett* [Entrevista] (25 juny 2020).

Armstrong, J., sense data *Anales de pediatria continuada síndrome de rett*, s.l.: s.n.

Bahi-Buisson N, V. N. C. E. J. A. M. H. M. G. V. E. H. D. A. M. A. M. M. Z. F. D. B. B. T., 2012. *Recurrent mutations in the CDKL5 gene*, s.l.: s.n.

Barbero, A. J., 1999-2000. Síndrome de Rett: Revisión y Actualización de conceptos.

Bird, A. P., 2017. *Genome medicine*. [En línia]
Recuperat de: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-017-0411-7>
[Últim accés: 5 setembre 2020].

Bodensteiner, J., 2015. *neurological development rett syndrome*, s.l.: s.n.

Brenner, S., 1998. *Current Biology*, vol. 8, núm. 19. s.l.:s.n.

Campos-Castelló, D. J., 2007. SINDROME DE RETT: 50 AÑOS DE HISTORIA DE. A: *SINDROME DE RETT: 50 AÑOS DE HISTORIA DE*. Buenos aires: s.n., p. 12.

Cazola, A. G., 2017. Madrid, s.n.

Ceril, 2018. *Ceril*. [En línia]
Recuperat de: <http://ceril.net/index.php/articulos?id=112>
[Últim accés: 12 desembre 2020].

Clínic, M., 2017. *Mayo Clínic*. [En línia]
Recuperat de: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiJplmYz8jtAhXj0eAKHZo_AdUQFjACegQIBhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.mayoclinic.org%2Fes-es%2Fdiseases-conditions%2Fataxia%2Fsymptoms-causes%2Fsync-20355652&usg=AOvVaw2nntWfQC
[Últim accés: 12 desembre 2020].

Clínic, M., 2018. *Mayo Clínic*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/rett->

[syndrome/symptoms-causes/syc-20377227](#)

[Últim accés: 14 11 2020].

Clínic, M., sense data Mayo Clínic. [En línia]

Recuperat de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/rett-syndrome/diagnosis-treatment/drc-20377233>

[Últim accés: 3 octubre 2020].

Collins, F. S., 1990-2003. *The human genome*, s.l.: s.n.

col, V. i., 2001. *X chromosome's inactivity*, s.l.: s.n.

Cooperfin, G., 2014. *Asociación Síndrome de West*. [En línia]

Recuperat de: <http://www.sindromedewest.org/la-enfermedad-sp-1232583577/otros-sindromes-sp-259603111/99-sindrome-de-rett>

[Últim accés: 4 octubre 2020].

Déu, F. S. J. d., 2009. *Diagnòstic genètic de la síndrome de Rett*. [En línia]

Recuperat de: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/ca/collabora/neurociencies-pediatriques>

[Últim accés: 20 agost 2020].

Déu, H. S. J. d., 2001. *Diagnóstico del síndrome de Rett*, Barcelona: s.n.

Developement, N. I. o. N., 2018. *National Institute of Neuronal Developement*. [En línia]

Recuperat de: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/rett/informacion/causas>

[Últim accés: 4 octubre 2020].

Donato, A., 2017. *University of Queensland*. [En línia]

Recuperat de: <https://qbi.uq.edu.au/brain/brain-anatomy/peripheral-nervous-system>

[Últim accés: 25 juliol 2020].

Duarte, 2013. *Neurons stay immature*, s.l.: s.n.

Escorial, sense data Escorial. [En línia]

Recuperat de:

<https://escorialvic.org/lilibredigitalciencias/lilibredigital3r/SNC%20i%20drogues/sistemanervios.pdf>

Europe, R. S., 2008. *Rett Syndrome Europe*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.rettsyndrome.eu/research/research-projects/>
[Últim accés: 3 octubre 2020].

F., G. P., 2015. Bases moleculares del síndrome de Rett. *Revista chilena de pediatría*, 1(1), p. 10.

F., L. L. V. R., 2007. *Manejo del Método Margaret Rood*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.efisioterapia.net/articulos/metodo-rood-una-alternativa-terapeutica>
[Últim accés: 12 desembre 2020].

Fabio, 2016. *Estudio de pediatría continuada*, s.l.: s.n.

FEDER, 2014. *Síndrome Mutación Gen*, s.l.: s.n.

Fenwick, S. L., sense data *Children's hospital*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/conditions/r/rett-syndrome/diagnosis-and-treatments>
[Últim accés: 15 setembre 2020].

FH., N., 2003. Atlas de Anatomía Humana. A: *Atlas de Anatomía Humana*. Barcelona: Masson.

Francis S. Collins, M. P., sense data *National Human Genome Research Institute*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Mutation>
[Últim accés: 7 juliol 2020].

García, À., 2017. *Neurotransmisión y conectividad general en síndrome de Rett*. Santander, s.n.

Graur, D., 2015. *An Evolutionary Classification of Genomic Function*. [En línia]
Recuperat de: <https://academic.oup.com/gbe/article/7/3/642/601636>
[Últim accés: 1 juliol 2020].

Greenberg, M. E., 2009. *US National Library of Medicine*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2709812/>
[Últim accés: 26 juliol 2020].

Health, N. I. o., 2016. *National Institute of Health*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/rett>
[Últim accés: 20 agost 2020].

Health, N. I. o., 2018. *National Institutes of Health*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/neuro/conditioninfo/parts>
[Últim accés: 12 juliol 2020].

Health, N. I. o. C., 2016. *National Institute of Child Health*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/rett/conditioninfo/causes>
[Últim accés: 20 agost 2020].

Hernández, 2012. *Métodos de detacción del síndrome de Rett*. Buenos Aires, s.n.

Home, G., 2015. *Medline plus*. [En línia]
Recuperat de: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/mecp2/>
[Últim accés: 5 setembre 2020].

Jimeno, A., 2016. Biología. A: *Biología*. s.l.:Santillana.

Kasulín, A., 2013. *Fundación ACTA*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=20316>
[Últim accés: 10 setembre 2020].

Katz, 2017. *Procedure studies of the Rett Syndrome*, s.l.: s.n.

Leicester, U. o., sense data *Virtual genetics and education center*. [En línia]
Recuperat de: <https://www2.le.ac.uk/projects/vgec/schoolsandcolleges/topics/dnageneschromosomes>
[Últim accés: 2 juliol 2020].

Lodish, H., 2000. Mutations: Types and Causes. A: *Molecular Cell Biology. 4th edition*. New York: Media Connected.

Malcolm, E., sense data *Rett Syndrome News*. [En línia]
Recuperat de: <https://rettsyndromenews.com/causes/>
[Últim accés: 10 setembre 2020].

Mandal, D. A., 2019. *Medical life sciences*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.news-medical.net/health/What-is-the-X-Chromosome.aspx>
[Últim accés: 20 agost 2020].

Marfa, J. A. M. y. M. P., 2011. *Anales de pediatria continuada del Síndrome de Rett*. Barcelona:

-.

MD, A. J. M. P. S. S. B., 2008. *Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment*, s.l.: s.n.

Medicine, U. N. L. o., 2020. *Med line plus*. [En línia]
Recuperat de: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cdk15/>
[Últim accés: 7 setembre 2020].

Megías M, M. P. P. M., 2020. *Atlas de histología vegetal y animal*. [En línia]
Recuperat de: http://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/guiada_o_a_inicio.php
[Últim accés: 25 juliol 2020].

Moreno, J. L., 2012. *Afan por saber*. [En línia]
Recuperat de: <http://www.afanporsaber.es/encode-enciclopedia-de-los-elementos-del-adn/#.X00qsZ3VLIU>
[Últim accés: 3 juliol 2020].

Murria, D. R. M., 2005. *el cerebro en el síndrome de Rett*, s.l.: s.n.

Murria, D. R. M., 2017. *efectos de la síndrome de Rett*, Valencia: s.n.

NCBI, 2020. *National Center for Biotechnology Information*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2290>
[Últim accés: 7 setembre 2020].

Ormazábal, A., 2009. *Marcadores de disfunción sináptica en el síndrome de*, Barcelona: s.n.

Pan, 2012. s.l., s.n.

Pineda, D., sense data *formas del síndrome de Rett*. s.l., s.n.

Pollard, K. S., 2009. ¿Qué nos hace humanos?. A: *Investigación y Ciencia*. s.l.:s.n., pp. 24-29.

Raffino, M. E., 2020. *Concepto.de*. [En línia]
Recuperat de: <https://concepto.de/herencia/>
[Últim accés: 8 desembre 2020].

Rett, A. E. d. S. d., 2013. *Síndrome de Rett*, Valencia: Sección una información.

Reuters, 2011. *Infosalus*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.infosalus.com/actualidad/noticia-excitacion-inhibicion-mantiene-equilibrio-incluso-cuando-cerebro-sufre-reorganizacion-20110907173219.html>
[Últim accés: 10 setembre 2020].

Santillana, 2017. *Biologia*. s.l.:s.n.

Sciences, W. I. o., sense data *Gene Cards*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MECP2>
[Últim accés: 5 setembre 2020].

Serotonin effects (2012) Gökben.

Stenbom, Y. T. B. & H. B. L., 1998. *Lamotrigine in Rett syndrome: Treatment experience from a pilot study*, s.l.: s.n.

Stroke, N. I. o. N. D. a., 2018. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/neuro/conditioninfo/parts>
[Últim accés: 18 juliol 2020].

V., A., 2012. *European Journal of Human Genetics*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.nature.com/articles/ejhg200995>
[Últim accés: 3 octubre 2020].

Vivas, J. P., 2019. *Psicología*. [En línia]
Recuperat de: <https://www.psicologia-online.com/sistema-nervioso-central-funciones-y-partes-4327.html>
[Últim accés: 12 juliol 2020].

II·lustracions:

Anne-Marie Bisgaard [II·lustració 40] Recuperat de:
https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fprofile%2FAnne_Marie_Bisgaard&psig=AOvVaw1IH2ZqHO4cU4Vlrnsi6D8t&ust=1608594489864000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxxqFwoTCKjy-cvf3e0CFQAAAAAdAAAAA

Captura de la pàgina web de l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett [II·lustració 40]
Recuperat de: <https://rett.es/2020/11/09/participa-en-un-estudio-sobre-terapias-rett/>

Cariotip humà [II·lustració 2] Recuperat de:
https://www.bellera.cat/campus/pluginfile.php/16769/mod_resource/content/0/victor_fraile/Unitat_1/El_cariotip.pdf

Cervell normal i cervell de pacient amb la síndrome de Rett [Il·lustració 8] Recuperat de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0387760401003813>

Estructura i empaquetament de l'ADN [Il·lustració 1] Recuperat de: [https://www.news-medical.net/health/What-is-a-DNA-Diet-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-is-a-DNA-Diet-(Spanish).aspx)

Focalització de l'atenció en els cervells Rett [Il·lustració 9] Recuperat de: <https://rett.es/investigacion/congresos/>

Jeffrey Neul [Il·lustració 39] Recuperat de: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmedschool.vanderbilt.edu%2Fbrain-institute%2Fperson%2Fjeffrey-l-neul-m-d-ph-d%2F&psig=AOvVaw3G3GP2MZNqVTpEZ3EtADj5&ust=1608505679533000&source=image&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCMjVvN-U2-0CFQA>

Judith Armstrong [Il·lustració 38] Recuperat de: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.sjdhospitalbarcelona.org%2Fca%2Fjudith-armstrong->

Localització del gen CDLK5 al cromosoma X [Il·lustració 12] Recuperat de: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0370410615001333-gr2.jpg>

Mutacions més freqüents al gen MECP2 [Il·lustració 14] Recuperat de: <file:///F:/TDR/Eines/Diagnostico-Gen%C3%A9tico-del-S%C3%ADndrome-de-Rett-1.pdf>

Nivells de serotonina i dopamina en pacients amb síndrome de Rett [Il·lustració 18] Recuperat de: Judith Armstrong

Parts de la neurona [Il·lustració 6] Recuperat de: <https://www.definicionabc.com/ciencia/neurona.php>

Procés de formació de polièptids (proteïnes) [Il·lustració 3] Recuperat de: <https://www.earthslab.com/physiology/protein-synthesis-process-role-dna-rna/>

Representació de la transmissió d'impulsos neuronals [Il·lustració 7] Recuperat de: https://www.researchgate.net/figure/Figura-9-Modelo-de-llegada-de-un-impulso-electrico-y-produccion-de-neurotransmisores_fig5_316158457

Representació de les funcions d'excitació i d'inhibició neuronals [Il·lustració 16] Recuperat de: https://www.youtube.com/watch?v=zL_dU9S6vhw&feature=emb_rel_pause

Representació de les funcions excitatòries i inhibidores del gaba [Il·lustració 17] Recuperat de:
https://www.youtube.com/watch?v=zL_dU9S6vhw&feature=emb_rel_pause

Representació d'escoliosis, presentada per la major part dels pacients Rett [Il·lustració 20]
Recuperat de:
https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Ffigure%2FFigura-3-Figura-representativa-de-3-pacientes-con-escoliosis-idiopatica-grave-intervenida_fig1

Representació d'una pacient afectada per la síndrome de Rett amb el gest característic del moviment estereotípic manual [Il·lustració 19] Recuperat de:
<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.granadadigital.es%2Fsindrome-de-rett-cuando-el-director-de-orquesta-falla%2F&>

Representació visual de l'herència i expressió de la síndrome de Rett [Il·lustració 23] Recuperat de:
https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fbioinformatica.uab.cat%2Fbase%2Fdocuments%2Fgenetica_gen%2Fportfolio%2FSindrome%2520de%2520Rett2017_6_11P15_3_38.pdf&psig=AOvVaw085Gt

Taula per determinar la severitat de la síndrome de Rett [Il·lustració 21] Recuperat de: Judith Armstrong

Tipus de mutacions causants de la síndrome de Rett [Il·lustració 11] Recuperat de:
https://youtu.be/eTzfA5_CdXg

Tipus de mutacions cromosòmiques [Il·lustració 5] Recuperat de:
<http://www.vce.bioninja.com.au/aos-3-heredity/molecular-genetics/mutations.html>

Tipus de mutacions de substitució [Il·lustració 4] Recuperat de:
<https://brainly.lat/tarea/25131326>

Tipus de mutacions del gen MECP2 i conseqüències [Il·lustració 15] Recuperat de:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615001333>

Ubicació de la mutació del gen MECP2 en el cromosoma X [Il·lustració 10] Recuperat de:
https://www.researchgate.net/figure/Rett-syndrome-and-the-MECP2-Gene-Schematic-representation-of-the-location-of-the-MECP2_fig3_221914164

Ubicació del gen FOXC1 al cromosoma 14 [Il·lustració 13] Recuperat de:
<https://jmg.bmj.com/content/39/2/81>



ANNEX: EL DIAGNÒSTIC I L'EFICÀCIA DE LES TERÀPIES EN LA SÍNDROME DE RETT

Sumari

ANNEX I. ENTREVISTA AMB JUDITH ARMSTRONG MORON	6
ANNEX II. ENTREVISTA AMB JEFFREY NEUL	12
ANNEX III. ENTREVISTA AMB ANNE-MARIE BISGAARD	14
ANNEX IV. ENTREVISTES DE LES ASSOCIACIONS DE LA SÍNDROME DE RETT	17
ANNEX V. RECURSOS VISUALS I AUDIOVISUALS.....	37
ANNEX VI. RESPOSTES INDIVIDUALS DE LES ENQUESTES DE POBLACIÓ	6
ANNEX VII. RESPOSTES INDIVIDUALS DE LES ENQUESTES DELS 44 FAMILIARS DE PACIENTS RETT	46
ANNEX VIII. ENTREVISTES DE LES 31 FAMÍLIES RETT	58
ANNEX IX. RECURSOS DE SUPORT PROPORCIONATS PER LA DOCTORA JUDITH ARMSTRONG.....	6

ANNEX I. ENTREVISTA AMB JUDITH ARMSTRONG MORON

ÀMBIT PERSONAL

- **Perquè vas decidir centrar-te concretament en la investigació de la Síndrome de Rett i no en alguna altra malaltia?**

Perquè va ser la beca que tenia. Jo havia fet un màster d'una malaltia minoritària, que era el cromosoma de X fràgil i quan vaig acabar aquest màster havia de continuar amb una tesi doctoral. La síndrome de Rett va ser la malaltia que el grup va decidir estudiar, i que a més a més tenia finançament, és a dir que va ser pura casualitat.

- **Què t'ha aportat com a biòloga genetista i en l'àmbit professional la implicació en aquest grup de recerca? Fins on t'agradaria arribar en aquests estudis?**

Per mi ho ha estat tot a nivell professional perquè des de que vaig fer la tesi el 1999 fins ara, he estat treballant en aquesta Síndrome i m'ha donat una projecció a nivell nacional pel fet de que som un centre de referència en quant a l'estudi d'aquesta malaltia, que hem obtingut diverses beques de recerca per poder continuar amb aquests estudis... També s'han iniciat diversos treballs de màster i doctorats, i penso que és molt gratificant poder treballar en alguna cosa així.

Pel que fa a on m'agradaria arribar amb aquests estudis, doncs m'agradaria poder trobar les bases que ens permetessin acabar trobant un tractament específic per la malaltia, ja que sabem que hi ha un gen que no treballa correctament, que és tan important que fa que altres gens tampoc funcionin bé, i m'agradaria poder equilibrar-ho i fer que aquests gens funcionessin bé. Crec que si arribem a fer-ho, i a acabar de concretar quins són aquests gens que no funcionen bé podríem tenir una mica més de control en la vida d'aquests pacients.

Per últim, el 2007 va sortir un article que deia que en els ratolins amb aquesta malaltia, si el gen tornava a funcionar bé, tornaven a ser completament normals, i això és el que volem tots nosaltres des d'aquesta data.

- **Què va suposar per tu que t'atorguessin el premi a la Millor Trajectòria Clínica en Malalties Rares i/o Medicaments Orfes?**

“De fet, aquest premi és un premi compartit amb la doctora Pineda, una neuròloga reconeguda internacionalment i que va estudiar durant molts anys la Síndrome de Rett aquí a l'hospital Sant Joan de Déu, i podríem dir que és com la meva mentora en tot aquest àmbit. El fet de que ens donessin aquest premi compartit entre les dues és un gran reconeixement a tota la feina feta que hi ha al darrere, al pica-pedra, i al no trobar sempre el que vols però tot i això seguir treballant i estudiant, amb pocs recursos i poc temps en algunes situacions. Òbviament, a nivell econòmic és simbòlic, és a dir, no podíem contractar a ningú ni comprar grans aparells ni res però va ser com ja he dit, un gran reconeixement, i a mi personalment, em va fer molta il·lusió.”

DIAGNÒSTIC

- **En quan a la malaltia, quins mètodes de diagnòstic s'utilitzen actualment per a detectar-la?**

“Actualment, el diagnòstic de la malaltia és principalment clínic, és a dir, majoritàriament dut a terme pels neuròlegs a través de proves. El diagnòstic genètic en aquesta malaltia, actua només com a un recolzament.

A mesura que van passant els anys i les tècniques genètiques i moleculars milloren, som capaços de donar molta més resposta i més suport en aquest diagnòstic clínic a través de proves més específiques.

El que sol jugar un paper molt important és la part de l'exploració que es duu a terme, juntament amb els coneixements de l'expert la síndrome de Rett, ja que de fet, no sempre és tan senzill. No tothom sap de totes les malalties rares que hi ha, és per això que si no n'has vist mai cap, el diagnòstic genètic ajuda molt. En canvi, ets una persona experta en aquesta síndrome, ràpidament sabràs que et trobes davant d'aquesta afecció i llavors el diagnòstic genètic l'únic que farà serà confirmar allò que tu ja saps.”

- **El marc temporal juga un paper important en la detecció de la Síndrome de Rett per a poder minimitzar els símptomes de les persones que el pateixen?**

“Sí, la veritat és que sí, perquè quan més aviat es comenci amb una teràpia de fisioteràpia i d'estimulació precoç millor. És a dir, pacients que se sap que comencen a tenir un retard en el desenvolupament, sí o sí, independentment del diagnòstic que tinguin és recomanable que comencin amb una estimulació precoç entre d'altres teràpies. Són petites coses que ens permeten saber que no perdran adquisicions que encara no han perdut, o inclús recuperar alguna que ja hagin perdut.

Per exemple, si saps que és un síndrome de Rett, saps que hi ha certs aspectes que podrà i fets clínics que apareixeran, com l'epilèpsia, i és possible preveure-ho. Això permet donar un pronòstic per la família, no curar-la, perquè de moment no és possible, però si que es pot aportar un pronòstic, i això ajuda tant a la família, com al neuropediatra.”

- **Si cada gen codifica per RNA específic, com és possible que la malaltia pugui donar-se per l'afecció de diferents gens i no només la d'un en concret?**

“Això és la recerca en la que estem. El gen majorment mutat és el MecP2, el qual dona una clínica bastant homogènia entre els diferents pacients. Si el gen mutat és el CDKL5, la clínica no és tant semblant al MecP2 sinó que és molt més greu i les crisis epilèptiques, a diferència dels MecP2 apareixen abans dels cinc anys, als pocs mesos de vida. Els pacients amb el FOXP1 mutat també tenen una clínica molt més greu, ja que presenten una hipotonia molt més severa.

Tot i això, també és veritat que dins dels pacients clàssics amb el gen MecP2 mutat hi ha diferències. Es diu síndrome perquè comparteixen uns trets característics totes elles però no totes elles els presenten de la mateixa manera, llavors això també és el que estem estudiant.”

- **Els símptomes no es mostren fins entre els sis i 12 mesos d'edat, moment en que té lloc una reversió. Perquè no tenen lloc prèviament si la mutació és present des del naixement, i per tant, la proteïna ja no es produeix adequadament?**

Ja es neix amb aquesta mutació, per tant la proteïna ja no s'està expressant correctament des de llavors. El que passa és que aquesta proteïna té una funció important en la maduració neuronal i aquesta acaba entre els sis i divuit mesos de vida. Durant aquest període de temps, es creen totes les connexions neuronals, per això, com que el gen afecta a aquest desenvolupament neuronal, també afecte a les connexions, i això desencadena tots els símptomes característics de la síndrome.

TRACTAMENTS

- **He llegit que poden haver-hi tractaments personalitzats, com el cas de l'estudi que va publicar-se dient que la D-serina pot millorar la funció neuronal del síndrome de Rett. Com es pot minimitzar l'impacte neuronal que produeix la mutació a través d'aquest aminoàcid?**

"Aquest va ser un estudi molt impactant, que vam realitzar mitjançant la col·laboració de diferents centres. En aquest vam veure que hi havia una nena que presentava uns trets clínics que s'assemblaven al Rett. A través de seqüenciacions es va veure que hi havia un gen afectat, que no era el MecP2, sinó que era el GRIN2B. La mutació que afectava a aquest gen impedia la seva correcta funció, la qual està relacionada amb els receptors i transportadors de membrana.

Llavors, es va veure que si s'incrementava la quantitat de D-serina en ratolins i posteriorment en la nena, feia que el transportador afectat pogués tornar a funcionar bé.

Però això va aconseguir-se en una nena en concret i en una mutació concreta. Si això succeeix en més pacients, ja es tindria un diagnòstic i un tractament establert.

És un gran pas, perquè s'està donant una forma de millorar la qualitat de vida, i inclús de fer desaparèixer els símptomes d'aquesta pacient en concret."

- **L'absència de la proteïna MeCP2, no implica un dany irreparable de les neurones, sinó que causa una interrupció prematura en el desenvolupament neuronal. S'han encarat estudis de tractaments o de prevenció en l'àmbit de trobar una forma per reactivar el desenvolupament neuronal? Si és així, a quines conclusions s'ha arribat?**

“Sí, la veritat és que sí, s'ha intentat. El MecP2, és capaç d'actuar com un director d'orquestra i dirigir-la. El problema no és que l'orquestra no sàpiga tocar sinó que no sap en quin moment ha de tocar. Per dir-ho d'alguna forma, els instruments de vent toquen bé, els de percussió també, però com que no saben quan han de tocar, ho fan quan volen i no ho poden fer sempre bé. Llavors en aquest moment és quan intentem trobar algun substitut del MecP2, que de fet encara no s'ha trobat. El que s'està intentant actualment és poder dirigir cada grup d'instruments de forma autònoma. És a dir, veure quins són cada grup d'instruments, i com es poden anivellar i afinar cada grup per tal de que toquessin tal com ho farien si estiguessin sent dirigits.

Tot i això, encara no se saben tots els instruments, llavors un cop es sàpiguen, es podrà començar a actuar. És una situació molt complexa ja que es tracta d'un gen que està afectant a molts altres gens, llavors s'ha de vigilar en les seves modificacions per no alterar-ne alguns que funcionin correctament. No és fàcil. A més a més, totes les proves que s'haurien de fer s'haurien de realitzar a l'òrgan diana, el qual és el cervell, i evidentment no es poden agafar mostres de cervells de pacients a la lleugera. Per això has de trobar un model semblant, o un model animal que et permeti veure què és el què succeeix exactament.

El que també ha succeït molt aquests últims anys és que quan es prova d'aplicar en pacients allò que en ratolins havia funcionat, no és possible realitzar-ho, perquè com que estem parlant de diferents tipus d'animals. És per això que s'han de trobar diferents models animals.”

OPINIÓ PERSONAL

- **En quin punt us trobeu de la investigació de la Síndrome de Rett? I cap on creus que s'haurien d'enfocar les futures recerques d'aquesta malaltia?**

A l'Hospital Sant Joan de Déu estem realitzant varies línies de recerca sobre el síndrome de Rett. A nivell molecular i genètic ens agradaria poder detectar totes les pacients que tenen síndrome de Rett i saber què és el que els hi passa al seu gen, ja que no sempre s'hi troba una mutació. És a dir, no en totes les pacients que creiem que són síndrome de Rett hi trobem una mutació. Per tant, a nivell tècnic estem treballant per aconseguir-ho. D'altra banda, estem estudiant quines són les vies que estan afectades i quins són els gens que després del MecP2 estan afectats. Si sabem aquestes vies es podrà comparar amb altres malalties neurològiques similars amb les quals moltes vegades es confonen. En el cas que les vies fossin les mateixes, hi hauria la possibilitat d'aplicar-los el mateix tractament.

- **Creus que es podrà arribar a trobar un tractament específic per a les persones que pateixen la Síndrome?**

Sí, de fet de tractaments n'hi ha algun, però és pal·liatiu. El que jo penso és que podrem aconseguir diferents tractaments que permetessin millorar la qualitat de vida dels diferents pacients, i amb el temps especialitzar el tractament per a cada pacient. Actualment hi ha tractaments per a l'epilèpsia, per moure millor les mans, per millorar la respiració... Si aconseguíssim un còctel de tots aquests medicaments seriem capaços de poder-ho fer.

També crec que serà difícil perquè estem parlant d'un gen que té afectació neuronal, però tot i això crec que es podrà aconseguir.

ANNEX II. ENTREVISTA AMB JEFFREY NEUL

- **En quin punt es troba la recerca actual de la síndrome de Rett?**

“We are still trying to get closer to the symptomatic bases of Rett syndrome. There are currently several clinical trials underway based on the observation of the benefits provided by ketamine and other drugs. Furthermore, I think it's really exciting that newer approaches such as gene therapy or new biological approaches to edit the gene may be coming up in the future.”

Traducció: Seguim intentant apropar-nos a les bases simptomàtiques de la síndrome de Rett. Actualment hi ha diversos assajos clínics en curs basats en l'observació dels beneficis que proporciona la *ketamina* i altres medicaments. A més, crec que és realment emocionant que en el futur puguin sorgir enfocaments més nous com la teràpia gènica o nous enfocaments biològics per editar el gen.

- **Què ha set el què més t'ha sorprès al llarg del teu recorregut com a investigador de la síndrome de Rett?**

“One of the things that has had the most impact on me over the 20 years I've been working on the syndrome is the development of ideas for therapies, which we hope will have a big enough and positive impact on patients' lives. In addition, these same enhanced therapies could even modify certain aspects of the syndrome.”

Traducció: Una de les coses que ha tingut més impacte en mi durant els 20 anys que he estat treballant en la síndrome és el desenvolupament d'idees per a teràpies, que esperem que tinguin un impacte prou gran i positiu en la vida dels pacients. A més, aquestes mateixes teràpies millorades poden fins i tot modificar certs aspectes de la síndrome, fet que és sorprenent.

- **Creus que serà possible parlar de cura en un futur proper?**

“I have a lot of hope that we will develop disease modifying or at least a very targeted symptomatic treatments for Rett syndrome that will extremely improve the quality of life of people who are affected and utterly improve the conditions of the overall community involved in it.”

Traducció: Tinc molta esperança que desenvoluparem tractaments simptomàtics modificadors de la malaltia o, com a mínim, molt específics per a la síndrome de Rett

que milloraran extremadament la qualitat de vida de les persones afectades i milloraran completament les condicions de la comunitat en general implicada.

Al següent enllaç es troben les respostes a les preguntes en audiovisual, gràcies al vídeo que ha estat proporcionat per ell mateix responnent aquestes preguntes.

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1PAEb5-EHQeLzsLVOH4aizxcBmaxN9lJU1cjHpNTdPUg/edit?usp=sharing>

ANNEX III. ENTREVISTA AMB ANNE-MARIE BISGAARD

Entrevista original (en anglès) transcrita:

- **How long have you been working in Rett Syndrome and why are you interested in it?**

“I have worked with Rett syndrome for 9 years. I had been interested in neurological diseases in children for a long time, and in 2011 I got the possibility to work at the Danish Center for Rett syndrome.”

- **Neurologically speaking, how does each mutation effect to patient's brains? (for instance, when it comes to the MECP2 gene mutation, it produces a lack of MECP2 protein which is responsible for brain development. However, how can it be possible that mutations in other genes lead to the same syndrome? Which impact has each mutation in the brain?)**

“MeCP2 is essential for proper brain development and maintenance of brain function on a lifelong basis. The neurons and their connections are impaired among other things. *MECP2* regulates other genes and they all work in networks affecting each other. This means that mutations in genes in this network or pathway can result in RTT or diseases resembling RTT. It is my impression that the phenotypes are not exactly alike.”

- **Patients suffering from MECP2 mutations don't produce the MECP2 protein since they are borned. Nevertheless, during the first months they can even learn to crawl or to pronounce simple words, and it is not until they are 6-18 months that they suffer the "regression" which makes them lose abilities that they had already acquired. In neurological terms, how is it possible? (if they have never produced enough MECP2 protein, and it helps with the brain development, they couldn't have learned anything even before the regression, could they?)**

“I agree that it is strange, and I don't know exactly why it is so. I think that the reason is that the amount of MeCP2 protein is large enough for the early development. The symptoms appear when the brains requirement exceed the level of MeCP2.”

- **Which are the differences between a Rett patient's brain and the one of someone who doesn't suffer from this syndrome?**

“There are many differences. For instance, is the brain often smaller with smaller neurons and less connections between the neurons.”

- **Have you taken part in Rett syndrome studies? If you have, which were them and to which conclusions did you get? In which direction do you think that further studies should focus in order to find a cure? Do you think that (in case of MECP2 protein) if we added MECP2 proteins to people who don't have enough we could reduce or even stop the symptoms of the syndrome?**

“Our center has done clinical studies focusing on:

- Outcome measures, motor skills, sedentary behavior (it is too high) and participation in daily life
- Genetic investigations of individuals without a known genetic cause and a phenotype like RTT (we found different genes and boys with RTT and MECP2 mutation)
- Early symptoms before the classical RTT symptoms are obvious (the children have a collection of unspecific symptoms in so-called “the normal period”).”

Traducció de l'entrevista original al català:

- **Quant de temps treballes a la síndrome de Rett i per què t'interessa?**

“Fa 9 anys que treballo amb la síndrome de Rett. Feia molt de temps que m'interessaven les malalties neurològiques en nens i el 2011 vaig tenir la possibilitat de treballar al Centre Danès per a la síndrome de Rett”.

- **Neurològicament parlant, com afecta cada mutació al cervell del pacient? (per exemple, quan es tracta de la mutació del gen MECP2, produeix una manca de proteïna MECP2 que és responsable del desenvolupament del cervell. No obstant això, com pot ser possible que les mutacions d'altres gens provoquin la mateixa síndrome? Quin impacte té cada mutació? al cervell?)**

“El MeCP2 és essencial per al correcte desenvolupament cerebral i el manteniment de la funció cerebral de tota la vida. Les neurones i les seves connexions es veuen deteriorades entre altres coses. MECP2 regula altres gens i tots funcionen en xarxes que s'afecten mútuament. Això significa que les mutacions en gens d'aquesta xarxa o ruta poden

provocar RTT o malalties semblants a RTT. Tinc la impressió que els fenotips no són exactament iguals ”.

- **Els pacients que pateixen mutacions MECP2 no produeixen la proteïna MECP2 des que neixen. Malgrat tot, durant els primers mesos fins i tot poden aprendre a gatejar o pronunciar paraules senzilles i no és fins als 6-18 mesos que pateixen la "regressió" que els fa perdre habilitats que ja havien adquirit. En termes neurològics, com és possible? (Si mai no han produït prou proteïna MECP2 i ajuda al desenvolupament del cervell, no haurien pogut aprendre res fins i tot abans de la regressió, no?**

"Estic d'acord que és estrany i no sé exactament per què és així. Crec que la raó és que la quantitat de proteïna MeCP2 és prou gran per al desenvolupament primerenc. Els símptomes apareixen quan el requisit cerebral supera el nivell de MeCP2 ”.

- **Quines diferències hi ha entre el cervell d'un pacient Rett i el d'algú que no pateix aquesta síndrome?**

“Hi ha moltes diferències. Per exemple, el cervell sovint és més petit amb neurones més petites i menys connexions entre les neurones.”

- **Heu participat en estudis sobre la síndrome de Rett? En cas afirmatiu, quines van ser i a quines conclusions vau obtenir? En quina direcció creu que haurien de centrar-se estudis posteriors per trobar una cura? Creieu que (en cas de proteïna MECP2) si afegim proteïnes MECP2 a persones que no en tenen prou, podríem reduir o fins i tot aturar els símptomes de la síndrome?**

“El nostre centre ha realitzat estudis clínics centrats en:

- Mesures de resultats, habilitats motores, comportament sedentari (és massa alt) i participació en la vida quotidiana
- Investigacions genètiques d'individus sense una causa genètica coneguda i un fenotip com RTT (hem trobat diferents gens i nens amb mutació RTT i MECP2)
- Els símptomes inicials abans dels símptomes clàssics de RTT són evidents (els nens tenen una col·lecció de símptomes inespecífics en l'anomenat "període normal").”

ANNEX IV. ENTREVISTES DE LES ASSOCIACIONS DE LA SÍNDROME DE RETT

Entrevista amb Noelia Fernández, vocal de l'Associació Catalana de la Síndrome de Rett:

- **Quin és l'objectiu de la vostra associació?**

“Jo porto un any a l'associació, i crec que quan es va fundar i havien molt poques nenes amb el síndrome, la millor manera per poder-les ajudar va ser creant un col·lectiu de pares i mares. Ja sabem que és una malaltia minoritària i aquesta associació permet una mica més de recolzament familiar. Amb el temps l'associació ha anat canviant i una de les coses que fem i valorem és que reunim diners amb dues finalitats: per investigació, que és un dels nostres objectius, és a dir, sabem que el món de la investigació és molt important tot i que el que podem aportar és ínfim, però com a mínim, que no quedi que nosaltres no donem diners per la investigació o estudis que es facin. La majoria dels que donem diners som estatals, dins els fons FinRett. Aquest va ser un consorci entre l'associació espanyola i la catalana, i per primera vegada l'any passat es varen donar diners a dos projectes per la investigació, i ara tornarem a fer una altra convocatòria. D'altra banda, també valorem molt que hem de tenir cura de les nostres nenes el dia a dia, llavors el que fem es recollir tot el que podem de les subvencions que ens puguin donar i ho fem servir per fer teràpies a les nostres nenes, i també donem una beca de cinc-cents euros a les famílies que es presentin ja que les despeses que suposa el fet de cuidar-les i les teràpies que necessiten són molt elevades.”

- **Quants socis hi ha que participin activament a l'associació?**

“Pocs, si parlem dels que es puguin beneficiar de les teràpies i tot això sí que parlarem de trenta o quaranta famílies aproximadament, doncs és on les famílies més s'involucren, però si per altra banda parlem de fer coses per tirar endavant projectes més activament diríem que pocs, també s'ha de tenir en compte la diferència d'edat, doncs hi ha moltes famílies ja d'edat més avançada que porten molts anys amb aquesta situació, i el desgast fa que no siguin tant participatius. Per contra els que potser duem menys anys i les nostres nenes tenen al voltant de 6 anys fa que siguem més actius dins l'associació.”

- **El teu paper com a vocal dins l'associació en que consisteix?**

“Ajudo a una companya de les xarxes socials, ella fa més la part de l'Instagram i jo faig mes Facebook i Twitter, li hem donant una mica d'empenta, doncs considerem que si no estàs a les xarxes avui en dia és molt més difícil que et coneguim. Després, jo també em vaig involucrar en la part de teràpies com organitzar calendaris, ara també estic amb el tema dels locals que amb això del coronavirus és complicat, i d'altra banda al estar com a vocal dins la junta també em permet que quan es plantegen coses o projectes tingui dret a vot, donar opinió i fer coses.”

- **Creus que al estar al mig d'altres pares i mares ajuda a tirar endavant quan et diagnostiquen aquest síndrome al teu fill o filla?**

“Bé, de fet a mi quan m'ho van diagnosticar és quan em vaig fer de l'associació, abans no ho havia pensat, si que és veritat que nosaltres com a associació vàrem fer un pla d'acollida i també hi ha hagut bastant moviments dins del que és la junta, llavors es tracta que quan algú estigui en aquest cas, que li sigui diagnosticat el síndrome al seu fill o filla, tingui el màxim suport possible. En el meu cas he trobat dues o tres famílies que ens hem fet molt amics i també entre les nenes. Sí és veritat que com més t'involucreu més famílies coneixes i més amistats fas, jo crec que ajuda Per exemple, a vegades hem sortit només els pares a sopar, per gaudir més del sopar. Així, doncs pots parlar de coses dels teus fills sense pensar que estàs desentonant dins la temàtica que estàs parlant, estàs dins el mateix sac. Crec que és positiu, però sí que trobo que les famílies que som més joves potser parlem més, xerrem més, valorem més el tema d'ajuda psicològica i tal, i les famílies que potser són d'altres generacions els costa més tota aquesta temàtica.”

- **Quines són les principal activitats que realitzeu?**

“Un cop a l'any fem un sopar benèfic on reunim diners pel tema de les teràpies. Durant els últims cinc o sis anys s'ha fet al hotel Vela, on aconseguim bastants diners, fins a més de deu mil euros per teràpies. L'últim any vàrem passar de sis centes persones en aquest sopar. Aquest és el més important que fem dins de l'associació, després també hi ha la RettRace, que ho organitza una mare que està a l'associació però no a la junta, i es tracta d'una carrera solidària duta a terme al setembre. Aquest any anaven per la quarta o cinquena edició però pel tema coronavirus s'ha cancel·lat. Tot el que es reuneix en aquesta cursa va per investigació.”

També intentem fer una trobada familiar a l'any, fer activitats diferents com sessions de gimnàs, passejada sobre rodes... Per exemple, aquest any volíem participar al Sant Jordi com a associació, ja que hi ha un parell o tres de llibres sobre Rett, però tampoc ha estat possible degut a la pandèmia. En resum, anem fent cosetes petites per reunir diners però el més important crec que és la RettRace i el Vela.”

- **Els diners que recolliu per la part d'investigació on és invertiu concretament, per a quins tipus d'estudis, hospitals,...?**

“Com que nosaltres no som especialistes en tema investigacions per això es va crear FinRett, es una comissió on hi ha sis tècnics i les altres persones pertanyen a la junta de l'associació. Els tècnics són els que valoren en funció d'uns barems quins són els més adequats en funció de la malaltia que tenim, són propostes que poden anar des de la besant mèdica, com de la teràpia com d'infermeria. Nosaltres quan parlem de coses tècniques arriba un punt que ja no sabem del que estem parlant, llavors per això tenim els tècnics. Hem col·laborat bastant amb l'hospital Sant Joan de Déu. Vam presentar un projecte per la maratón, que aquest any era per les malalties minoritàries, i estem esperant si sortim guanyadors per a rebre el diners.”

- **Creus que és important donar a conèixer aquest síndrome?**

“Sí, de fet, vàrem fer un documental que vàrem presentar al fòrum de Barcelona, on van assistir unes quatre-centes persones, a Madrid, Bilbao, i Girona.”

Entrevista amb Yolanda Corón, presidenta de l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett:

- **¿Cuándo se fundó la AESR? ¿Y cuanto hace que eres la presidenta de esta?**

“La Asociación Española de Síndrome de Rett nace en 1992 a partir de un grupo de padres que fundan la Asociación Valenciana de Síndrome de Rett. Más tarde, en 2010, la entidad extiende su ámbito de actuación a todo el país dando lugar a la Asociación Española de Síndrome de Rett.”

- **¿En qué consiste exactamente el cargo de presidenta? Y ¿Qué supone ocupar este lugar para ti?**

“Según los estatutos de la asociación, las funciones del presidente son representar a la AESR en toda clase de actos, velar por la consecución de los objetivos de la Asociación e impulsar y dirigir los trabajos de la Junta Directiva de acuerdo con las líneas de actuación marcadas por la Asamblea General de socios.

A nivel personal, me supone una gran responsabilidad y, por otro lado, un orgullo el poder poner mi granito de arena colaborando en esta asociación, al igual que ya hicieron y siguen haciendo otras muchas familias.

El asociacionismo es muy importante entre las familias para compartir sinergias porque, al fin y al cabo, todos vivimos experiencias muy similares con nuestras hijas y eso es algo muy importante para entendernos y poder así ayudarnos entre todos, bien sea cuando uno recibe el diagnóstico o en otros momentos de las vidas con nuestras hijas.”

- **¿Consideras que el hecho de formar esta unión entre padres y madres ayuda cuando uno recibe el diagnóstico?**

“En la asociación contamos con 4 líneas de actuación: Investigación, Calidad de vida, Visibilidad y sensibilización, y fortalecimiento de la asociación.”

- **¿Cómo funciona exactamente vuestra fundación? (recogéis fondos para los estudios? organizáis encuentros?...)**

“Creo que es necesario dar a conocer el síndrome de Rett porque es el primer paso para combatirlo en todos los sentidos.”

- **¿Por qué crees que es necesario dar a conocer el síndrome?**

“Con respecto a los tratamientos, a pesar de una mejora evidente en la práctica clínica, seguimos sin tener opciones a tratamientos óptimos que resuelvan o reduzcan los síntomas del síndrome de Rett. No obstante, el desarrollo de nuevas tecnologías basadas en secuenciación, epigenética y células madre nos acercan a la tan ansiada medicina personalizada y al descubrimiento de nuevos tratamientos.”

- **¿Crees que los tratamientos que hay actualmente son efectivos?**

“Tenemos un convenio de colaboración junto a la ACSR (Asociación Catalana de Síndrome de Rett) llamado FinRett.

FinRett es un fondo común entre macas asociaciones destinado a financiar proyectos de investigación para la cura o mejora del síndrome de Rett.”

- **¿Habéis financiado a algún estudio en concreto?**

“El año pasado financiamos dos proyectos de investigación con 63.839€ a través de una convocatoria. Este año acabamos de lanzar otra convocatoria para seguir financiando proyectos de investigación.”

- **Hay varias líneas de recerca abiertas, con el fin de encontrar una cura para el síndrome. ¿Crees que es posible lograrlo en un futuro próximo?**

“Si, creo que es posible lograr una cura para el síndrome de Rett en el futuro. Actualmente apuesto por la Terapia génica donde se está invirtiendo mucho dinero y tiempo para poder encontrar la tan ansiada cura.

El tiempo que se tarde en llegar a esta cura, es algo incierto para todos. Pero está claro que cuanta más visibilidad demos a la enfermedad y más colaborem entre todos, antes llegaremos.”

(Les següents entrevistes realitzades en anglès es troben primer transcrits amb el seu idioma original, i posteriorment traduïdes al català.)

Entrevista amb Burak Temiz, president de l'Associació de Turquia de la Síndrome de Rett:

- **When was your association was founded?**

“We haven't got any association in our country; we are a community where almost all Rett parents know each other. When my daughter diagnosed (December 2012) I have tried to reach out to someone who has had the same difficulties as me. I asked some international associations if they have members in Turkey. After this search, I endeavour to bring The Rett Syndrome families living in Turkey together. Create our web site (www.rettsendromu.com), translate Rett Resources into Turkish, manage the Facebook/Instagram groups etc.”

- **Do you consider that the fact of forming this union between fathers and mothers helps when someone receives the diagnosis?**

“In my opinion, this is very important for the families. Because, no one of us knew anything about the Rett Syndrome or living with a disabled child, social security issues, education of disability sibling, PT, health or caregiving. The greatest source of helpful information on all of these topics was the bits of information we could find through late-night online research. If you could find an association or a community, especially on your mother language, then you realize that “you are not alone” and find out much more information and tricks from someone or families who has encountered these problems before.”

- **How exactly does your foundation work? (Do you collect funds for your studies? Do you organize meetings / activities? Do you support each other?..)**

“We are a community and haven't got any legal entity or association. So, we bring together the funds for our work in collaboration. We had organized meetings before Covid. With the facilities provided by some of our supporters, we can use the conference rooms of some hotels for our meetings/activities. We strive to continue all our work / activities with the awareness of the community, as much as possible, without the need for collecting funds, with the help of our friends and supporters.”

- **Why do you think it is necessary to publicize the syndrome?**

“Because this is a rare disease, so many times we had to educate our children's educators about Rett Syndrome and its effects. If we can increase awareness of the disease, we think that our children will be able to get help more efficiently from professionals in the field of education and health.

In addition, we hope that in the long term, the greater its awareness, the more efforts can be made for treatment.”

- **Have you financed any specific study?**

"We have a scholarship programme named "Rett Syndrome - Child Health Scholarship Fund". We had financed only one study programme until today. All the programmes that we financed, aimed to raise awareness."

- **There are several lines of research open, in order to find a cure for the syndrome. Do you think it is possible to achieve it soon?**

"If there is no hope, we will not have any expectations for the future of our children. We believe that there is a cure and our children will be able to access it."

Traducció:

- **Quan es va fundar la vostra associació?**

"No tenim cap associació al nostre país, som una comunitat on gairebé tots els pares de Rett es coneixen. Quan es va diagnosticar la meua filla (desembre de 2012), vaig intentar contactar amb algú que hagués tingut les mateixes dificultats que jo. Vaig preguntar a algunes associacions internacionals si tenien membres a Turquia. Després d'aquesta recerca, m'esforço per reunir les famílies de la síndrome de Rett que viuen a Turquia. Creo el nostre lloc web (www.rettsendromu.com), gestiono els grups de Facebook / Instagram, etc."

- **Considera que el fet de formar aquesta unió entre pares i mares ajuda quan algú rep el diagnòstic?**

Al meu entendre, això és molt important per a les famílies. Perquè, ningú de nosaltres no sabia res sobre la síndrome de Rett ni sobre la convivència amb un fill discapacitat, els problemes de seguretat social, l'educació del germà amb discapacitat, el PT, la salut o la cura. La font més gran d'informació útil sobre tots aquests temes eren els trossos d'informació que podríem trobar a través d'investigacions en línia a última hora de la nit. Si trobeu una associació o una comunitat, especialment en la vostra llengua materna, us adoneu que "no esteu sols" i que trobareu molta més informació i trucades d'algú o famílies que s'hagin trobat amb aquests problemes abans.

- **Com funciona exactament la vostra fundació? (Recapteu fons per als vostres estudis? Organitzeu reunions / activitats? Es recolzeu mútuament? ...)**

Som una comunitat i no tenim cap entitat jurídica o associació. Així doncs, reunim els fons per al nostre treball en col·laboració. Havíem organitzat reunions abans de Covid. Amb les facilitats que proporcionen alguns dels nostres seguidors, podem utilitzar les sales de conferències d'alguns hotels per a les nostres reunions / activitats. Ens esforcem per continuar tota la nostra feina / activitats amb la consciència de la comunitat, tant com sigui possible, sense la necessitat de recaptar fons, amb l'ajuda dels nostres amics i simpatitzants.

- **Per què creieu que és necessari donar a conèixer la síndrome?**

Com que es tracta d'una malaltia rara, tantes vegades hem hagut d'educar els educadors dels nostres fills sobre la síndrome de Rett i els seus efectes. Si podem augmentar la consciència de la malaltia, pensem que els nostres fills podran obtenir ajuda de manera més eficient dels professionals de l'àmbit educatiu i de la salut.

A més, esperem que a llarg termini, com més gran sigui la seva consciència, més esforços es podran fer per al tractament.

- **Heu finançat algun estudi específic?**

Tenim un programa de beques anomenat Síndrome de Rett - Fons de beques de salut infantil ". Fins avui només havíem finançat un programa d'estudi. Tots els programes que vam finançar tenien com a objectiu sensibilitzar.

- **Hi ha diverses línies de recerca obertes per tal de trobar una cura per a la síndrome. Creieu que és possible aconseguir-ho aviat?**

Si no hi ha esperança, no tindrem expectatives sobre el futur dels nostres fills. Creiem que hi ha una cura i els nostres fills hi podran accedir.

Entrevista amb Becky Jenner, presidenta de l'Associació d'Anglaterra de la Síndrome de Rett:

- **When was your association was founded?**

“On 1985.”

- **Do you consider that the fact of forming this union between fathers and mothers helps when someone receives the diagnosis?**

“Yes, emotional support is extremely important at the point of diagnosis and being able to connect with other parents who are facing the same challenges.”

- **How exactly does your foundation work? (Do you collect funds for your studies? Do you organize meetings / activities? Do you support each other?..)**

Rett UK provides the emotional and practical support needed to deal with the everyday challenges that living with Rett syndrome presents. A national telephone helpline answers calls from desperately worried parents, not just at the point of diagnosis but also at key transitions and moments of crisis. Social media support is increasing important and the family support team actively engages with families via social media. A new ‘Listening Ear’ service was launched in Nov 2020 with experienced and trained parent volunteers providing a peer to peer support service on the telephone or on Zoom. Access to high quality seminars from the UK’s leading experts on Rett syndrome at Regional Days and Family Weekends provides families with up to date, accurate information in subjects like epilepsy, spinal surgery and communication, helping them with management of the disability.

- **Why do you think it is necessary to publicize the syndrome?**

“Yes, an appealing campaign that shares a family’s story would be nice.”

- **Which treatments are available in your country? And, do you think they are effective?**

None specifically for Rett. And, do you think they are effective? Therapies can help – eg physio, speech and language, occupational therapy etc.

- **Have you financed any specific study?**

“No not funded research for some years now as Reverse Rett do that in the UK – we focus on support.”

- **There are several lines of research open, in order to find a cure for the syndrome. Do you think it is possible to achieve it soon?**

“I do not think a full cure will be found for many years yet but treatments that will help with certain aspects are very near – eg to help with the breathing issues.”

- **Which are the main goals of your association?**

“Our purpose...

Rett UK is a national charity dedicated to supporting and empowering people with Rett syndrome and their families.

Our strategic aims are to ...

- provide professional family-support services, activities and events at a local, regional and national level
- educate health, social care and education professionals about Rett syndrome to enable quicker diagnosis and improved standards of care throughout the UK
- advocate for people with Rett syndrome to be given the support and resources needed to be active communicators
- promote, support and encourage research into new therapies and treatments for Rett syndrome

Our vision...

That everyone with Rett syndrome is given every possible opportunity to achieve their individual potential so that they may live their life to the full.”

Traducció:

- **Quan es va fundar la vostra associació?**

"El 1985"

- **Considera que el fet de formar aquesta unió entre pares i mares ajuda quan algú rep el diagnòstic?**

"Sí, el suport emocional és extremadament important en el moment del diagnòstic i poder connectar amb altres pares que s'enfronten als mateixos reptes".

- **Com funciona exactament la vostra fundació? (Recapteu fons per als vostres estudis? Organitzeu reunions / activitats? Es recolzeu mútuament? ...)**

Rett UK proporciona el suport emocional i pràctic necessari per fer front als reptes quotidians que presenta la convivència amb la síndrome de Rett. Una línia telefònica d'atenció telefònica nacional atén les trucades de pares preocupats desesperadament, no només en el moment del diagnòstic, sinó també en transicions clau i moments de crisi. El suport a les xarxes socials és cada vegada més important i l'equip de suport a la família participa activament amb les famílies a través de les xarxes socials. El novembre de 2020 es va llançar un nou servei "Orella que escolta" amb pares voluntaris experimentats i formats que proporcionen un servei d'assistència d'igual a igual per telèfon o mitjançant Zoom. L'accés a seminaris d'alta qualitat dels principals experts britànics en síndrome de Rett durant els dies regionals i els caps de setmana familiars proporciona a les famílies informació actualitzada i precisa sobre temes com l'epilèpsia, la cirurgia de la columna vertebral i la comunicació, ajudant-les a controlar la discapacitat.

- **Per què creieu que és necessari donar a conèixer la síndrome?**

"Sí, seria agradable una campanya atractiva que comparteixi la història d'una família".

- **Quins tractaments hi ha disponibles al vostre país? I, creieu que són efectius?**

Cap específic per a Rett. I, creieu que són efectius? Les teràpies poden ajudar, per exemple, fisioteràpia, parla i llenguatge, teràpia ocupacional, etc.

- **Heu finançat algun estudi específic?**

“No hi ha investigacions sense finançament des de fa alguns anys, ja que Reverse Rett ho fa al Regne Unit: ens centrem en el suport.”

- **Hi ha diverses línies de recerca obertes per tal de trobar una cura per a la síndrome. Creieu que és possible aconseguir-ho aviat?**

“No crec que es trobi una cura completa durant molts anys encara, però els tractaments que ajudaran amb certs aspectes són molt propers, per exemple, per ajudar amb els problemes respiratoris.”

- **Quins són els principals objectius de la vostra associació?**

“El nostre propòsit ...

Rett UK és una organització benèfica nacional dedicada a donar suport i apoderar les persones amb síndrome de Rett i les seves famílies.

Els nostres objectius estratègics són ...

- Proporcionar serveis, activitats i esdeveniments professionals de suport a la família a nivell local, regional i nacional
- Educar els professionals de la salut, l'atenció social i l'educació sobre la síndrome de Rett per permetre un diagnòstic més ràpid i millorar els estàndards d'atenció a tot el Regne Unit
- Defensar que les persones amb síndrome de Rett rebin el suport i els recursos necessaris per ser comunicadors actius
- Promoure, donar suport i fomentar la investigació de noves teràpies i tractaments per a la síndrome de Rett

La nostra visió...

Que tothom amb la síndrome de Rett tingui totes les oportunitats possibles per assolir el seu potencial individual per poder viure la seva vida al màxim.”

Entrevista amb Ad Linssen, portaveu de l'Associació de Països Baixos de la Síndrome de Rett:**• When was your association was founded?**

“The Dutch Rett Syndrome Association (“Nederland’s Rett Syndrome Vereeniging / NRSV) was officially incorporated in March 2008.”

• Do you consider that the fact of forming this union between fathers and mothers helps when someone receives the diagnosis?

“Yes, this was exactly the reason for incorporation. We have a very active approach in communication with our members.”

• How exactly does your foundation work? (Do you collect funds for your studies? Do you organize meetings / activities? Do you support each other?...)

“Although our website is in Dutch language, I think that Google has options to translate our website into Spanish language. We receive an annual amount of EUR 45.000 from the Dutch government to support our various activities. In addition to that we are active in fundraising. We do organize meetings between parents/care professionals/doctors. Most of them are digital. We have an active network of speech therapists and physiotherapists within our Rett community. This in turn is governed by so-called Rett Center of Expertise that is linked to Maastricht University as well as Maastricht Academic Hospital.”

• Why do you think it is necessary to publicize the syndrome?

“Various reasons including providing information to parents, caretakers, doctors and other stakeholders. Our new website is designed in a way that it would be easier for the different groups to find the information they are looking for. Furthermore, to increase the awareness for Rett syndrome.”

- **Which treatments are available in your country? And, do you think they are effective?**

“Treatments” should be referred to as “care” instead of “cure” since there is no cure yet. When it comes to “cure” I do refer to the various initiatives of US Rett Syndrome Research Trust; <https://reverserett.org/>.

Our association provides support in various ways (see above our Rett Expertise Center as well as a network for speech therapists as well as a separate network for physiotherapists. In addition, we are in the process of a new / 3rd trajectory being education for Rett children. This project is expected to start in 2021.”

- **Have you financed any specific study?**

“We received donations from various sources that enables us to fund the above-mentioned trajectories for a longer period. Usually each trajectory needs funding for 3 - 4 years. In most cases, we use the funding to support PhD trajectory via our Maastricht connections.”

- **There are several lines of research open, in order to find a cure for the syndrome. Do you think it is possible to achieve it soon?**

“The US RSRT has a good overview of the scientific research they are working on. In addition every 2 years there is either a European Rett Conference or a World Rett conference whereby researchers from all over the world come together and share information. Obviously, there are other tracks and ways of communication available whereby research and results are shared in the meantime. We are aware that it will take time & effort in order to find a cure for Rett.”

- **Which are the main goals of your association?**

“Since we are an organization founded by parents our main goal is and remains the support of parents and children.”

Traducció:

- **Quan es va fundar la vostra associació?**

"L'Associació Holandesa o de Països Baixos de la Síndrome de Rett (" Nederland's Rett Syndrome Vereeniging / NRSV) es va constituir oficialment al març del 2008. "

- **Considera que el fet de formar aquesta unió entre pares i mares ajuda quan algú rep el diagnòstic?**

"Sí, aquest era exactament el motiu de la incorporació. Tenim un enfocament molt actiu en la comunicació amb els nostres membres ".

- **Com funciona exactament la vostra fundació? (Recapteu fons per als vostres estudis? Organitzeu reunions / activitats? Es recolzeu mútuament? ...)**

"Tot i que el nostre lloc web està en llengua holandesa, crec que Google té opcions per traduir el nostre lloc web al castellà. Rebem un import anual de 45.000 euros del govern holandès per donar suport a les nostres diverses activitats. A més, som actius en la recaptació de fons. Organitzem reunions entre pares / professionals de l'atenció / metges. La majoria són digitals. Tenim una xarxa activa de logopedes i fisioterapeutes a la nostra comunitat Rett. Això, al seu torn, es regeix per l'anomenat Rett Centre of Expertise, que està vinculat a la Universitat de Maastricht i a l'hospital acadèmic de Maastricht ".

- **Per què creieu que és necessari donar a conèixer la síndrome?**

"Diverses raons, incloses les de proporcionar informació a pares, consellers, metges i altres parts interessades. El nostre nou lloc web està dissenyat de manera que sigui més fàcil per als diferents grups trobar la informació que busquen. A més, per augmentar la consciència de la síndrome de Rett ".

- **Quins tractaments hi ha disponibles al vostre país? I, creieu que són efectius?**
"Tractaments "s'hauria de referir a" cura "en lloc de" curar ", ja que encara no hi ha cura. Quan es tracta de" curar ", em refereixo a les diverses iniciatives de la US Rett Syndrome Research Trust; .org /.
La nostra associació proporciona assistència de diverses maneres (vegeu més amunt el nostre Centre d'expertesa Rett, així com una xarxa per a logopedes, així com una xarxa separada per a fisioterapeutes. A més, estem en procés d'educació per a nens Rett en una tercera / nova trajectòria S'espera que aquest projecte comenci el 2021 ".
- **Heu finançat algun estudi específic?**
"Vam rebre donacions de diverses fonts que ens permeten finançar les trajectòries esmentades durant un període més llarg. Normalment, cada trajectòria necessita finançament durant 3 a 4 anys. En la majoria dels casos, fem servir el finançament per donar suport a la trajectòria del doctorat a través de les nostres connexions de Maastricht ".
- **Hi ha diverses línies de recerca obertes per tal de trobar una cura per a la síndrome. Creieu que és possible aconseguir-ho aviat?**
"La RSRT dels EUA té una bona visió general de la investigació científica en la qual treballen. A més, cada dos anys hi ha una conferència europea de Rett o una conferència mundial de Rett en la qual investigadors de tot el món es reuneixen i comparteixen informació. Vioslybviament, hi ha altres vies i maneres de comunicació disponibles en les que es poden compartir investigacions i resultats mentrestant. Som conscients que caldrà temps i esforç per trobar una cura per a Rett ".
- **Quins són els principals objectius de la vostra associació?**
"Com que som una organització fundada per pares, el nostre principal objectiu és i continua sent el suport de pares i fills".

Entrevista amb Olga Timutsa, vocal de l'Associació de Rússia de la Síndrome de Rett:

- **When was your association was founded?**
“Year of establishment of the Association 2011.”
- **Do you consider that the fact of forming this union between fathers and mothers helps when someone receives the diagnosis?**
“Yes, absolutely. The information that parents pass on to each other helps a lot.”
- **How exactly does your foundation work? (Do you collect funds for your studies? Do you organize meetings / activities? Do you support each other?...)**
“Our aims: to give up-to-date and reliable information to parents and professionals through our website and social groups. Russia is a very big country and it is very difficult to organise regular meetings. We don't collect money. We carry out project activities to update information (we organise websites and groups in social networks, translate articles, treatment guidelines, make clips and films about Rett syndrome). We also hold conferences on Rett syndrome (2011 and 2016), courses for doctors (2011, 2012, 2013, 2014, 2016) and seminars for parents (2011, 2012, 2015, 2016, 2018).”
- **Why do you think it is necessary to publicize the syndrome?**
“Yes: 1. For quick (early) and effective diagnosis. 2. For effective rehabilitation. 3. To stimulate scientific research.”
- **Which treatments are available in your country? And, do you think they are effective?**
“Treatment is not available, nor is extensive scientific research. But rehabilitation is very multi-faceted: there are state rehabilitation services and commercial rehabilitation centres. Families can choose. Many rehabilitation treatments are effective. I can't say anything definite about the treatment.”

- **Have you financed any specific study?**

"The association co-founded a study on atypical forms of Rett syndrome in Moscow in 2012-2013."

- **There are several lines of research open, in order to find a cure for the syndrome. Do you think it is possible to achieve it soon?**

"We are following the research. Foundations and scientists offer parents several treatment options (drugs or technology). it all offers hope."

Traducció:

- **Quan es va fundar la vostra associació?**

"Any de constitució de l'Associació 2011."

- **Considera que el fet de formar aquesta unió entre pares i mares ajuda quan algú rep el diagnòstic?**

"Sí, absolutament. La informació que es transmeten els pares ajuda molt".

- **Com funciona exactament la vostra fundació? (Recaptem fons per als vostres estudis? Organitzeu reunions / activitats? Es recolzeu mútuament? ...)**

"Els nostres objectius: donar informació actualitzada i fiable a pares i professionals a través del nostre lloc web i grups socials. Rússia és un país molt gran i és molt difícil organitzar reunions periòdiques. No recaptem diners. Realitzem activitats del projecte per actualitzar la informació (organitzem llocs web i grups a les xarxes socials, traduïm articles, pautes de tractament, fem clips i pel·lícules sobre la síndrome de Rett). També fem conferències sobre la síndrome de Rett (2011 i 2016), cursos per a metges (2011, 2012, 2013, 2014, 2016) i seminaris per a pares (2011, 2012, 2015, 2016, 2018)".

- **Per què creieu que és necessari donar a conèixer la síndrome?**

"Sí: 1. Per a un diagnòstic ràpid (precoç) i eficaç. 2. Per a una rehabilitació efectiva. 3. Estimular la investigació científica".

- **Quins tractaments hi ha disponibles al vostre país? I, creieu que són efectius?**
“El tractament no està disponible, ni hi ha una investigació científica extensa. Però la rehabilitació és molt polifacètica: hi ha serveis de rehabilitació estatal i centres de rehabilitació comercials. Les famílies poden triar. Molts tractaments de rehabilitació són eficaços. No puc dir res definitiu sobre el tractament”.
 - **Heu finançat algun estudi específic?**
“L'associació va cofundar un estudi sobre les formes atípiques de la síndrome de Rett a Moscou el 2012-2013.”
 - **Hi ha diverses línies de recerca obertes per tal de trobar una cura per a la síndrome. Creieu que és possible aconseguir-ho aviat?**
“Estem seguint la investigació. Les fundacions i els científics ofereixen als pares diverses opcions de tractament (medicaments o tecnologia). tot ofereix esperança”.
-

Entrevista amb Jessica Cubillos i Natalia Aranguiz, presidenta i vicepresidenta de l'Associació de Xile de la Síndrome de Rett:

- **¿Cuándo se fundó la asociación "Caminamos por ellos y ellas síndrome de Rett Chile"?**
“Se fundó el 19-11-2019.”
- **¿Cuál es vuestro principal objetivo?**
“Nuestro principal objetivo es difundir el Síndrome de Rett, conectar con nuevas familias y lograr políticas públicas para nuestros niños.”
- **¿Consideras que el hecho de formar esta unión entre padres y madres ayuda cuando uno recibe el diagnóstico?**
“Si definitivamente, debido a que el Síndrome de Rett es una condición poco frecuente, de la que no existe mucha información, y sobre todo en Chile, entonces el apoyo entre los padres es fundamental para poder compartir, comprender y apoyarnos mutuamente.”

- **¿Cómo funciona exactamente vuestra fundación? (recogéis fondos para los estudios? organizáis encuentros/actividades?...)**
“Nuestra Fundación es netamente de contención y difusión del síndrome de rett y enfermedades poco frecuentes. En Chile no hay estudios sobre el síndrome de rett, por lo que por el momento no recolectamos fondos, por lo demás, la mayoría de nuestras familias son de escasos recursos, que luchan día a día por poder costear principalmente su alimentación básica.”
- **¿Por qué crees que es necesario dar a conocer el síndrome?**
“Es necesario para poder encontrar mas familias sin diagnóstico, o diagnóstico erróneo o diagnóstico correctos y asi tener el universo de niños rett en Chile y poder exigir políticas públicas para nuestros niños.”
- **¿Crees que los tratamientos que hay actualmente son efectivos?**
“No, no es suficiente, por lo demás en Chile no dan ningún tratamiento, ni terapias. La salud, educación y tratamientos son un bien de consumo que casi nadie puede costear.”
- **¿Habéis financiado a algún estudio en concreto?**
“No, en Chile no hay estudios sobre el Síndrome de Rett.”
- **Hay varias líneas de recerca abiertas, con el fin de encontrar una cura para el síndrome. ¿Crees que es posible lograrlo en un futuro próximo?**
“Esperamos, pero creemos que será inalcanzable para la mayoría de las familias, finalmente en el mundo lo que importa es el dinero antes que la salud.”

ANNEX V. RECURSOS VISUALS I AUDIOVISUALS

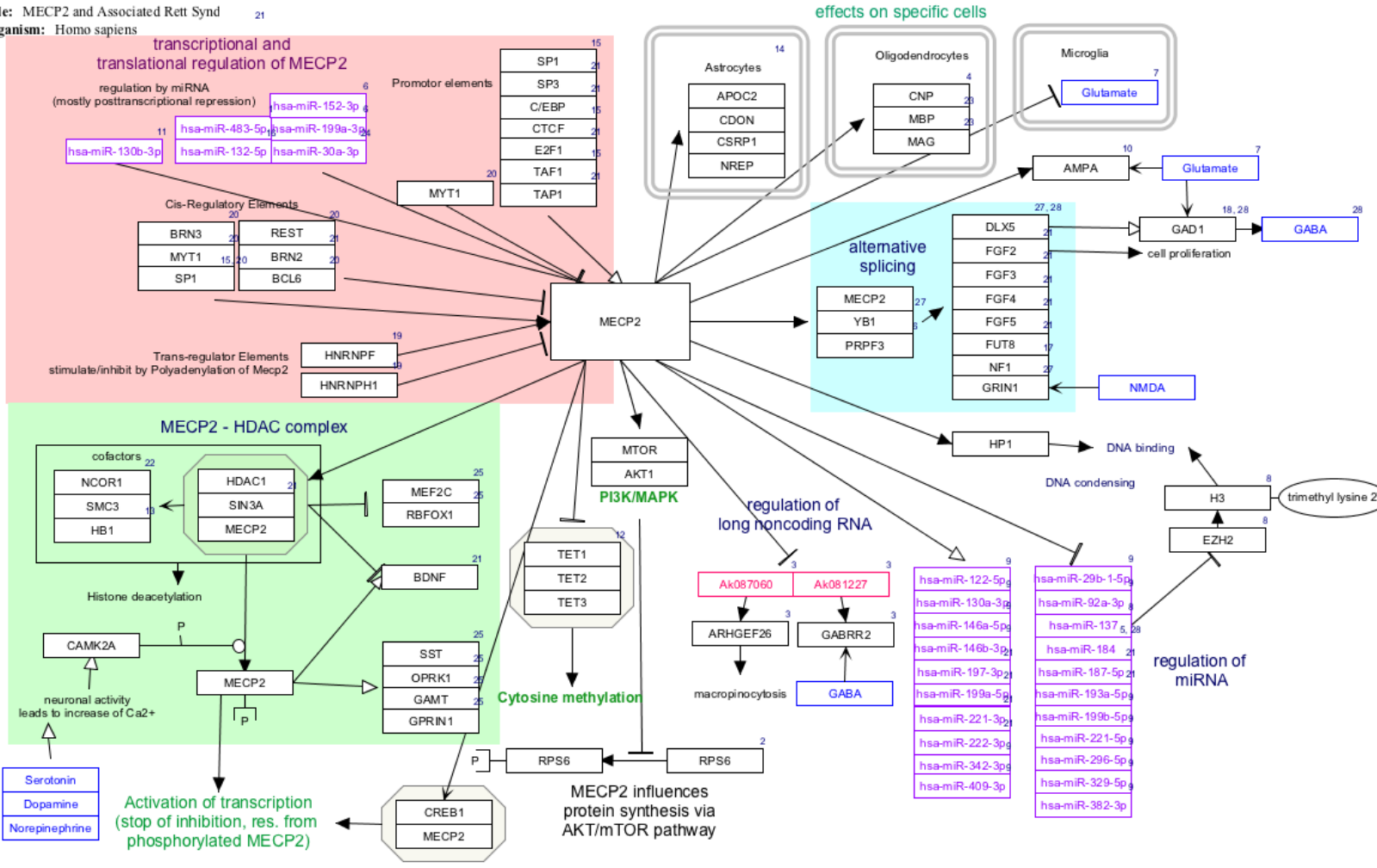
A continuació hi ha els vídeos sencers que s'han utilitzat a la part pràctica del treball per crear el vídeo de difusió de la malaltia. Per fer el vídeo, aquests han estat retallats i editats, però aquí es troben els enllaços dels vídeos sencers, de la mateixa forma que van enviar-los la gent que va col·laborar-hi voluntàriament.

- Enllaç del vídeo explicatiu del punt de la recerca actual, creat per Jeffrey Neul:
<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1PAEb5-EHQeLzsLVOH4aizxcBmaxN9lJU1cjHpNTdPUg/edit?usp=sharing>
- Enllaç del vídeo explicatiu de la síndrome de Rett, creat per Judith Armstrong:
<https://drive.google.com/file/d/1SlyOi33SWoAOyoexd5JZT9nFQTSR3qt5/view?usp=sharing>
- Enllaç del vídeo de la família col·laboradora 1 (Janet Ramírez):
https://drive.google.com/file/d/1v_h7BVYgcN_8Lo3S0Q8SzmWfutRo1Oco/view?usp=sharing
- Enllaç del vídeo de la família col·laboradora 2 (Janet Toja):
<https://drive.google.com/file/d/1XHt31EDGCO7nkb-s6W0sH1VbQJTmxjZO/view?usp=sharing>
- Enllaç del vídeo de la família col·laboradora 3 (Karen i María José):
<https://drive.google.com/file/d/1ggSoGRTjrpBJBS4yx6wHtT9Jf2umRrdg/view?usp=sharing>
- Enllaç del vídeo de la família col·laboradora 4 (Ámbar Opazo):
<https://drive.google.com/file/d/1wVYv5DRyYWbq5DoYsB1qG5yxyfiMQWuK/view?usp=sharing>
- Enllaç del vídeo de la família col·laboradora 5, i l'ex-president de l'Associació Catalana de la Síndrome de Rett:
<https://drive.google.com/file/d/1TKne1n0lcpglSCuec74xdoSG0VQoBwCO/view?usp=sharing>
- Enllaç del vídeo de la família col·laboradora 6 (Teresa):
https://drive.google.com/file/d/1ehP9_PpK9fcOkJg6lKlKOah4cEY3_E_j/view?usp=sharing

- Enllaç del vídeo de la família col·laboradora 7 (Miguel):
https://drive.google.com/file/d/1i-4MGfE07DjAKR_vumGTiNJb2T3E-QAn/view?usp=sharing
- Enllaç del vídeo de la vocal de l'Associació Catalana de la Síndrome de Rett (Noelia Fernández):
https://drive.google.com/file/d/1ndnUKJ_sTFWqZrm1u-NP20WvYtGgYFJf/view?usp=sharing
- Enllaç del vídeo de la presidenta de l'Associació Espanyola de la Síndrome de Rett (Yolanda Corón):
<https://drive.google.com/file/d/178slhwwXF9lZzHacF9AwafFNbavIQ5YK/view?usp=sharing>
- Enllaç del vídeo de la presidenta de l'Associació de la Síndrome de Rett de Xile (Jessica Cubillos):
https://drive.google.com/file/d/1gdZ0nH4cD520ixa0Sk5riw7HRYjfk5_L/view?usp=sharing

Imatge representativa del gen afectat en la síndrome de Rett (MECP2) i l'afecte d'aquest sobre altres gens:

Title: MECP2 and Associated Rett Synd
Organism: Homo sapiens




List of genes and metabolites which are up or downregulated in Rett syndrome

upregulated by MECP2	down regulated by MECP2	upregulated by MECP2	down regulated by MECP2
BDNF	UBE3A	Glutamate	Dopamine
FKBP5	GRID1		Norepinephrine
IGF2			Serotonin
DLX6			Melatonin
DLX5			Myoinositol
SGK1			GABA
MPP1			
GAMT			

ANNEX VI. RESPOSTES INDIVIDUALS DE LES ENQUESTES DE POBLACIÓ

Marca de temps	Saps què són les malalties genètiques? / Do you know what genetic diseases are?	Les definiries com a malalties que es transmeten de pares a fills, és a dir, hereditàriament? / Would you define them as diseases that are transmitted from parents to children, in other words, as hereditary diseases?	Per què creus que és causada una malaltia genètica? / What do you think a genetic disease is caused by?	Conèixes algun mètode per detectar -les? / Do you know any method to detect them?	En cas afirmatiu, quin? / If so, which one?	Saps què són les malalties rares? / Do you know what rare diseases are?	En cas afirmatiu, per què creus que s'anomenen "malalties rares"? / If so, why do you think they are called "rare diseases"?	Has sentit mai a parlar sobre els medicaments orfes? / Have you ever heard about orphan drugs?	Quantes malalties rares creus que es coneixen en tot el món? / How many rare diseases do you think exist around the world?	Saps què és la Síndrome de Rett? / Do you know what Rett Syndrome is?	Quin tipus de malaltia creus que és? / What kind of illness do you think it is?	Creus que és més freqüent en: / Do you think it is more common in:
2020/06/27 4:57:44 p. m. CET	No	Sí	Nohose	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/27 5:02:05 p. m. CET	Sí	Sí	Per els gens dels pares i avis	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/27 5:04:01 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	algun trastorn o canvi en els gens	No		Sí	son poc comuns	No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Locomotora	Ambdós
2020/06/27 5:11:56 p. m. CET	Sí	Sí	Per una alteració de l'ADN.	Sí	L' estudi de l' ADN	Sí	Perquè afecten a una part molt petita de la població.	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/27 5:15:38 p. m. CET	No	No n'estic segur	Crec que es causada per problemes en els gens.	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/27 5:17:31 p. m. CET	Sí	Sí	Pet una mutació en el genoma	Sí	Amb proves prenatales	Sí	Són aquelles malalties que només pateixen un % minoritari en la població	No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/27 5:17:34 p. m. CET	Sí	Sí	Una alteracio en un o varis gens	No		No		Sí	Més de 7.000	No	Neuronal	Dones

2020/06/2 7 5:21:37 p. m. CET	Sí	Sí		Sí		Sí	Perquè hi han molts pocs casos en tot el món	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 5:22:47 p. m. CET	Sí	Sí	Pels familiars que tenen aquesta malaltia	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 5:23:40 p. m. CET	Sí	Sí	per malformacions en algun gen	No		Sí	perquè són poc comunes	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 5:25:13 p. m. CET	Sí	No	Per una malformació als gens en la gestació del nadó	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 5:28:17 p. m. CET	Sí	Sí	Per errors en l'ADN	No		Sí	Perquè el nombre de casos és efímer	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 5:28:31 p. m. CET	Sí	Sí	Pel defecte huma	No		No		No	Més de 7.000	No	Cardiorespiratori a	Homes
2020/06/2 7 5:29:09 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	per una modificació en els cromosomes	No		Sí	perque no son molt comunes	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Digestiva	Ambdós
2020/06/2 7 5:29:37 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	La mutació d'un gen	Sí	PCR	No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Cardiorespiratori a	Homes
2020/06/2 7 5:29:55 p. m. CET	Sí	Sí	Per una mutació i després passa de generació en generació perquè està als gens	No		Sí	Perque les pateix un percentatge molt petit de la població	No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 5:31:09 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Nidea	No		No		Sí	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 5:31:51 p. m. CET	Sí	Sí	Per una alteració genètica	No		Sí	Perque es molt difícil agafarles, casi no ni han.	No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 5:36:32 p. m. CET	Sí	Sí	Perquè es transmissió dels pares	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 5:37:44 p. m. CET	Sí	Sí	Mutació	Sí	Estudi del genoma humà	Sí	Poc freqüents	No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Ambdós

2020/06/2 7 5:38:19 p. m. CET	Sí	No	Alteracions a alguna part del gen	Sí	Fent una seqüenciació del genoma per exemple	No		Sí	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 5:39:05 p. m. CET	Sí	Sí	Per una mutació	No	Una ana	Sí	Perquè són alalties poc comunes	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 5:39:21 p. m. CET	Sí	Sí	Per algun gen dolent	No		Sí	Perquè no són gaire comuns	No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 5:41:31 p. m. CET	Sí	No	Per genètica	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 5:41:36 p. m. CET	Sí	No	Una mutació en un gen	No		Sí	Perquè són poc comuns	Sí	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 5:42:14 p. m. CET	Sí	Sí	Per les parts de les cèl.lules, adn...	No		Sí	Son aquelles malalties que es detecten en grups molt reduïts de personas	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 5:43:23 p. m. CET	Sí	Sí	A causa de l'Adn que es transmet de pare/mare a fill/a	No		Sí	Perquè són malalties poc comunes i que afecta a la minoria de persona i es desenvolupen per una afectació poc comuna en el dia a dia	No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 5:43:47 p. m. CET	Sí	Sí	Per una mutació a l'ADN d'una persona que acaba arribant als seus descendents	No		Sí	Perquè no es sap el seu origen i poca gent les pateix, encara han de ser investigades	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 5:44:16 p. m. CET	Sí	Sí	Doncs perque be de algun familiar proper	Sí	No ho se	No	No ho se	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/06/2 7 5:45:27 p. m. CET	Sí	Sí	nideia	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 5:47:01 p. m. CET	Sí	Sí	nose	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 5:47:15 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Els gens	No		Sí	N'hi han molt poques, casos entre mils habitants.	No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós

2020/06/2 7 5:47:40 p. m. CET	Sí	Sí	a causa d'una alteració al material genètic	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 5:48:06 p. m. CET	Sí	No	Mutació d'algun gen	No		Sí	Son minoritàries	Sí	Entre 0 i 2.000	Sí	Locomotora	Homes
2020/06/2 7 5:50:09 p. m. CET	Sí	No	Mutació	No		Sí	Poc freqüents	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 5:50:20 p. m. CET	Sí	Sí	Defecte o malformament del gens	Sí	Testos per el Daltonisme	Sí	Pocs casos identificats	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/06/2 7 5:50:43 p. m. CET	Sí	Sí	No ho se	No		Sí		No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 5:51:27 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens	No	No	Sí	Pk son rares	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 5:53:23 p. m. CET	Sí	Sí	No ho se	No		No		No	Més de 7.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 5:53:39 p. m. CET	Sí	Sí	Per algun mal gen a la sang	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Cardiorespiratori a	Homes
2020/06/2 7 5:53:50 p. m. CET	Sí	Sí	No ho sé	No		Sí	Perquè són poc freqüents.	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Homes
2020/06/2 7 5:53:56 p. m. CET	Sí	Sí	No jo se, jo crec ques és una cosa que no pots evitar i es normal	No		Sí	Perquè són poc comunes i poc conegudes	No	Més de 7.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/06/2 7 5:56:03 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Per com es desenvolupa el fill al ventre de la mare	No		Sí	Perquè no son diferents a altres malalties	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Cardiorespiratori a	Homes
2020/06/2 7 5:57:10 p. m. CET	Sí	Sí	Per algun trastorn cromosòmic ?	No		Sí	Perquè afecten un percentatge molt mínim de la població	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/06/2 7 5:57:45 p. m. CET	Sí	Sí	Alteració de gens	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós

2020/06/2 7 5:57:49 p. m. CET	Sí	Sí	Per una informació errònia a un gen, més o menys?	Sí	Fer un estudi del genoma dels pares?	Sí	Perquè els afectats no arriben a 1 cada 10000?	No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 5:58:08 p. m. CET	Sí	Sí	Per una alteració del genoma	Sí	Seqüència de l'exoma	Sí	Perquè són poc freqüents	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 5:58:22 p. m. CET	Sí	Sí	Perquè els seus antepassats tenien una malaltia.	No	Nose	No	Nose	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 5:58:32 p. m. CET	Sí	Sí	Per l'ADN	No		Sí	Perquè tenen un tant percent molt baix de possibilitats que les tingui algú en comparació a les malalties més comunes.	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 5:58:56 p. m. CET	Sí	Sí	Un adn que conté un cadena errònia	Sí	Segmentació d'ADN	Sí	Les pateixen un percentatge molt petit de persones.	No	Més de 7.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 5:58:56 p. m. CET	No	No n'estic segur	perque es passa entra gens	No		Sí	Perquè són minorías	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Digestiva	Ambdós
2020/06/2 7 5:59:14 p. m. CET	Sí	Sí	Alteracions en el genoma humà	Sí	Probes PCR	Sí	Perquè són poc comunes	Sí	Més de 7.000	No	Piñotaso	Ambdós
2020/06/2 7 5:59:41 p. m. CET	Sí	Sí	Mutació d'un gen	No		Sí	Malalties quexes donen amv un % molt baix de població	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 5:59:53 p. m. CET	Sí	Sí	Perque ve dels genes familiara	Sí	Amb tags o coses aixi	No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 5:59:58 p. m. CET	Sí	Sí	Herència genetica	No		Sí	Ni han pocas	No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:00:14 p. m. CET	Sí	Sí	Mutació	Sí	Estudi del genoma humà	Sí	Poc freqüents	No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:03:31 p. m. CET	Sí	No	Per errors als gens	Sí	Comprovant el codi genètic	Sí	Malalties poc comuns	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós

2020/06/2 7 6:03:41 p. m. CET	Sí	Sí	Malformacions en el fetus o transmissió generica	Sí	Criba per analisis del adn del fetus	Sí	Poc freqüents	Sí	Més de 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 6:04:24 p. m. CET	Sí	No	Per alguna alteració en algun gen.	Sí	Analisti d'ADN	Sí	Perquè són poc freqüents i es coneixen poc.	No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:04:51 p. m. CET	Sí	Sí	Per una elteracio genetica	No		Sí	Perque es molt dificil agafarles, casi no ni han.	No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 6:05:04 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens transmesos de pare a fills.	No		Sí	Per poc habituals.	No	Més de 7.000	Sí	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 6:05:11 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Pels gens	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	No ho ser	Ambdós
2020/06/2 7 6:05:19 p. m. CET	Sí	Sí	No ho se	No		Sí	Les que a part de haver.hi pocs casos tampoc hi han grans estudis	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:05:51 p. m. CET	Sí	Sí	no ho se	No		No	perq no son gaire comuns i per tant costa mes que investiguin per trobar medicaments o tractaments	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:06:00 p. m. CET	Sí	No	Per una condició natural d'un esser que afecta directament a altres familiars en ordre descendent en els arbres geneològics	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:06:09 p. m. CET	Sí	No	Perque una elteracio	No		Sí	Malalties poc comunes	No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:07:59 p. m. CET	Sí	Sí	no em tinc n'idea	No		Sí	perque són poques comunes, i es troben en poques persones	No	Entre 2.000 i 5.000	No	no ho se	Homes
2020/06/2 7 6:08:58 p. m. CET	Sí	Sí	Per la tramesa de gens.	No		Sí	Perque són poc habituals.	No	Més de 7.000	Sí	Locomotora	Dones

2020/06/2 7 6:09:48 p. m. CET	Sí	Sí	Per qualsevol cèl·lula	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:10:06 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Per culpa dels gens	No		Sí	Hi ha pocs casos	No	Entre 0 i 2.000	No	Cardiorespiratori a	Homes
2020/06/2 7 6:13:22 p. m. CET	No	No n'estic segur	gens	No		No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:13:37 p. m. CET	Sí	Sí	Per algun dels gens de un dels dos pares	No		Sí	Perque son enfermatats minoritaries, les quals afecten a un index minim de la població	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 6:14:51 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens de pares a fills	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 6:14:59 p. m. CET	Sí	No	Oer la mutació d'un gen.	No		Sí	Primer perquè són desconegudes i perquè són minoria.	No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Transtirn en el desenvolupament	Dones
2020/06/2 7 6:15:43 p. m. CET	Sí	Sí	Per alteracions en la seqüència dels gens	No		Sí	Son poc comunes en la societat	No	Més de 7.000	Sí	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 6:17:54 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	No ho sé	No		Sí	No son conegudes i no hi ha gaires casos	No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 6:19:08 p. m. CET	Sí	Sí	No ho sé	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 6:19:44 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens	No		Sí	Perque no tenen diagnòstic	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:20:24 p. m. CET	Sí	No	Perque una elteracio	No		Sí	Malalties poc comunes	No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:21:03 p. m. CET	Sí	Sí	Una mutació a la duplicació i expressió del material genètic.	No		Sí	Perquè són molt poc comunes.	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:21:56 p. m. CET	Sí	Sí	per la presència de x gen a l'ADN	No		No		Sí	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones

2020/06/2 7 6:21:57 p. m. CET	Sí	Sí	Perque les generacions tenien la mateixa malaltia	No		Sí		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Digestiva	Homes
2020/06/2 7 6:22:45 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Per una alteració els gens	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:23:00 p. m. CET	Sí	Sí	Per alguna cosa relacionada amb l'ADN o algo semblant que es transmeti de pares a fills	Sí	Anant al metge	No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Digestiva	Homes
2020/06/2 7 6:25:58 p. m. CET	Sí	No	Perquè hi ha un alteració a un cromosoma, és a dir, a un gen	Sí	Fent una prova, del cariotip	Sí	Exactament no ho sé	No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 6:28:27 p. m. CET	No	Sí	Por un fallo genético	No		Sí	Porque afecta a una parte mínima de la poblacion, un caso cada 100.000 habitantes	No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 6:28:46 p. m. CET	No	Sí	Per alguna anomalia en el codi genètic.	No		No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:30:00 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Per la propia anatomia de cada persona	No		Sí	Malalties que no te gaire gent o afecten a molt poques persones	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:30:12 p. m. CET	Sí	Sí	Perque ho portem en els gens.	No		Sí	Perque son malalties molt minoritaries.I la majoria de tractaments encara es desconeixen	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:31:31 p. m. CET	Sí	No	Per una alteració en els gens d una persona	No		Sí	Perquè no son habituals i no hi ha molts casos.	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/06/2 7 6:32:01 p. m. CET	No	No n'estic segur	Per alguna malformació a l'organisme	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Homes
2020/06/2 7 6:32:49 p. m. CET	Sí	Sí	Degut als gens o mutacions	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:33:24 p. m. CET	Sí	Sí	Per alguna mancança o mal formació en els gens	No		Sí	Son malalties poc comunes que ho té poca gent	No	Més de 7.000	No	Locomotora	Ambdós

2020/06/2 7 6:37:56 p. m. CET	Sí	Sí	Els al·lels	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:38:03 p. m. CET	Sí	Sí	Per l'ADN	No		Sí	Pocs casos i poc conegudes.	No	Més de 7.000	No	Locomotora	Homes
2020/06/2 7 6:38:04 p. m. CET	Sí	Sí	pels gens	No		No		No	Més de 7.000	No	Cardiorespiratori a	Dones
2020/06/2 7 6:38:22 p. m. CET	Sí	Sí	Per la genètica	No		Sí	Perque son minoritaries	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Digestiva	Dones
2020/06/2 7 6:40:09 p. m. CET	Sí	Sí	Hereditaria	No		Sí	Son poc comunes	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Homes
2020/06/2 7 6:41:50 p. m. CET	No	No	Pos per una mutació genètica suposo	No		Sí	Perquè no tenen cura al ser rares	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:42:54 p. m. CET	Sí	Sí	Per els gens	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:45:00 p. m. CET	Sí	No	Malformació genètica	Sí	Proves d'ADN	No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:47:18 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Per una alteració els gens	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:47:45 p. m. CET	Sí	Sí	Ni idea la veritat	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 6:49:09 p. m. CET	Sí	Sí	Per una malformació en el genoma o simplement perquè és una malaltia lligada al sexe i depen de si ets home o dona i els teus pares son portadors la pots tenir	No		No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:50:05 p. m. CET	Sí	Sí	Per una mitació en alguna de les cèl·lules del cos	Sí	Mirar el genoma	Sí	Perque les pateix una part molt petita de la població	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Dones

2020/06/2 7 6:51:06 p. m. CET	Sí	Sí	Per una alteració en els gens	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:52:06 p. m. CET	Sí	Sí	Per una transmissió dels mateixos gens dels pares als fills	No		No		No	Més de 7.000	No	Locomotora	Homes
2020/06/2 7 6:52:57 p. m. CET	Sí	Sí	Per un error en un gen	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 6:53:36 p. m. CET	Sí	Sí	Per els gens	No		Sí	Perquè no hi ha molta informació de com son causades i de tractaments, a mes a mes normalment no son molt comunes entre la gent.	No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:53:39 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Per algun gen dolent	No		Sí	Perquè no se'n sap res d'elles, que les pot provocar i tractament.	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 6:53:47 p. m. CET	Sí	Sí	Per l'alteració d'un genoma	No		Sí	Malalties que afecten a una baixa població	No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:54:00 p. m. CET	Sí	Sí	Per alteracions en els cromosomes	Sí	Anàlítica de sang per detectar alguna anomalia	Sí	Per la baixa incidència en la població	No	Entre 0 i 2.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:55:50 p. m. CET	Sí	Sí	Degut a una mutació que es transmet als descendents	Sí	Seqüenciació de l'ADN (?)	Sí	Perque les te poca gent	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 6:57:19 p. m. CET	Sí	Sí	Per alteracions de parts del genoma d'una determinada espècie.	Sí	Seqüenciació del DNA.	No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 6:57:38 p. m. CET	Sí	Sí	Per la mutacio d'un gen	Sí	Fent la transcripció del gen	No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 6:57:58 p. m. CET	Sí	Sí	Per un gen el qual està efectuat i aquest ja és des de petit. Això fa que totes les cèl·lules de l'individu tinguin aquest gen i per tant, els gàmetes també. Per tant, si és un gen dominant, el	No		Sí	Perquè són poc comunes i i molt poca gent en el món les té	Sí	Entre 0 i 2.000	Sí	Neuronal	Dones

			fill el tindrà. Si es recessiu, depèn del gen de l'altre pare o mare. Aquesta és una de les raons. També pot ser que en algun moment de la vida de un antecedent hagi patit per exemple radiació. Llavors afectaria a totes les cèl·lules i també, si encara no ha tingut fills, aquests també la desenvolupant, seguint les pautes que hem dit abans sobre la dominància.									
2020/06/2 7 6:58:18 p. m. CET	Sí	Sí	ni idea	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/06/2 7 6:58:35 p. m. CET	Sí	Sí	Per una mutació dels gens	No		Sí	Perquè no hi han molts casos	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 7:01:04 p. m. CET	Sí	Sí	No ho ser	No		No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 7:07:18 p. m. CET	Sí	Sí	perquè la sang ho porta a dins	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 7:08:29 p. m. CET	Sí	Sí	Per l'herència dels gens dels progenitors	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 7:09:04 p. m. CET	Sí	Sí	Mutació	No		Sí	Perquè són poc freqüents	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 7:09:43 p. m. CET	Sí	Sí	nouse	No		No		Sí	Més de 7.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/06/2 7 7:14:56 p. m. CET	Sí	Sí	De pares a fills	No		No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós

2020/06/2 7 7:17:02 p. m. CET	Sí	Sí	Per els gens dels pares	No		No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 7:19:07 p. m. CET	Sí	Sí	Per una mutació dels gens	No		Sí	Per què és donen a una part molt petita de la població	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 7:22:17 p. m. CET	Sí	Sí	Per una alteració als gens	No		No		No	Més de 7.000	No	Locomotora	Homes
2020/06/2 7 7:22:18 p. m. CET	Sí	No	Per un defecte en la secuenciació del codi genètic	No	No hi ha cura, pero si es poden aminorar els efectes que tenen (en algunes d'elles)	Sí	Perque són poc comunes en la població mundial	No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 7:22:42 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens	No		Sí	Perquè es te poca informació	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 7:23:13 p. m. CET	Sí	Sí	Por los cromosomas	No		No	No lo sé	No	Més de 7.000	No	No lo sé	Ambdós
2020/06/2 7 7:24:52 p. m. CET	Sí	Sí	Mutació genètica	Sí	Seqüenciació	Sí	Es donen en una freqüència molt molt baixa	Sí	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Homes
2020/06/2 7 7:25:38 p. m. CET	Sí	Sí	Pues nose por el cromosoma o algo	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 7:28:11 p. m. CET	Sí	Sí	No	No		Sí		No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 7:28:16 p. m. CET	Sí	Sí	una mutació atzarosa	No		Sí	perquè són poc comunes	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 7:32:38 p. m. CET	Sí	Sí	Solen ser causades degut a mutacions genètiques en les cèl·lules d'un individu.	Sí	Seqüències de raig X en el cas dels embrions.	Sí	Perquè són poc habituals i només les pateixen un nombre reduït d'individus	Sí	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 7:33:36 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Per una malformació de l'ADN	No		Sí	Malalties minoritàries	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 7:35:08 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Per alguna malformació dels gens	No		Sí	Perquè n, hi han pocs casos	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Digestiva	Ambdós

2020/06/2 7 7:35:43 p. m. CET	Sí	Sí	Mutacions o canvis de gens que poden afectar a la criatura	No	Intentar no consumir drogues durant l'embaràs	Sí	Són les emfermetats poc habituals i que afecten a un grup reduït de persones	No	Més de 7.000	No	Locomotora	Homes
2020/06/2 7 7:36:02 p. m. CET	Sí	Sí	no tothom és ni té les maleixes coses	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 7:37:20 p. m. CET	Sí	Sí	Per una mutació en l'ADN	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 7:37:32 p. m. CET	Sí	No	Alteracions gens	Sí	Anàlisis prenatales	Sí	Afecten a un % molt baix de la població	Sí	Més de 7.000	No	No ho sé	Ambdós
2020/06/2 7 7:39:04 p. m. CET	Sí	Sí	Suposo que per l'alteració d'algún gen	No		Sí	Perquè no hi han gaires	No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 7:40:00 p. m. CET	Sí	No	Alteracions en algun gen	Sí	Analítiques	Sí	Hi ha pocs casos al món	No	Més de 7.000	No	Digestiva	Homes
2020/06/2 7 7:40:12 p. m. CET	Sí	No	Per alguna alteració en algun gen.	Sí	Analísti d'ADN	Sí	Perquè són poc freqüents i es coneixen poc.	No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 7:43:21 p. m. CET	Sí	Sí	No ho sé.	No		No		Sí	Entre 2.000 i 5.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/06/2 7 7:45:45 p. m. CET	Sí	Sí	Per una mutació en els gens	Sí	Ammniocentèsi... estudi dels genomes.	Sí	Les que afectes a un nombre molt reduït de la població.	No	Més de 7.000	No	Locomotora	Homes
2020/06/2 7 7:46:07 p. m. CET	Sí	No	Malformació genètica	Sí	Proves d'ADN	No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 7:48:48 p. m. CET	Sí	Sí	Per la malformació d'alguna cel.lula	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 7:49:15 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Ns	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/06/2 7 7:50:00 p. m. CET	No	Sí	Per la transmissió de gens de pares a fills	Sí	Estudi genètic	Sí	Perquè afecten a una part molt minoritària de població.	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós

2020/06/2 7 7:50:53 p. m. CET	Sí	Sí	Per l'alteració d'un gen	No		Sí	Perquè poca gent les pateix	No	Més de 7.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 7:51:00 p. m. CET	Sí	Sí	Per mutacions de gens	Sí	Anàlisi del genoma de les persones	Sí	Perque afecten a un nombre molt petit de la població	No	Més de 7.000	No	Locomotora	Homes
2020/06/2 7 7:51:01 p. m. CET	Sí	Sí	Por mal formació genética	Sí	Análisis cromosoma	Sí	Porque no tienen diagnóstico	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 7:58:24 p. m. CET	Sí	Sí	Per transmissió de gens	Sí	Biòpsia	Sí	Són poc freqüents	Sí	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 7:58:38 p. m. CET	Sí	Sí	Suposo que per l'alteració d'algun gen	No		Sí	Perquè no hi han gaires	No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 8:07:25 p. m. CET	Sí	Sí	per els gens	No		Sí	que poca gent les te	No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 8:07:41 p. m. CET	Sí	Sí	Alteració seqüència d'ADN	Sí	Genoma humà	Sí	Perquè es coneixen pocs casos	Sí	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 8:10:07 p. m. CET	Sí	Sí	Nose	No		Sí	Malalties poc comunes	No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 8:10:55 p. m. CET	Sí	Sí	Una mutació	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 8:12:56 p. m. CET	Sí	No	perque es eredera	No		No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 8:17:12 p. m. CET	Sí	No	mutació	Sí	Seqüenciació del genoma	Sí	Peruq ni ha poques	Sí	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 8:17:50 p. m. CET	Sí	Sí	Mutacions genètiques	Sí		Sí	Que són poc comuns	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 8:18:00 p. m. CET	Sí	Sí	Por mal formació genética	Sí	Análisis cromosoma	Sí	Porque no tienen diagnóstico	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós

2020/06/2 7 8:18:03 p. m. CET	Sí	Sí	Herencia	No		Sí	Porque se conoce poco o nada acerca de ellas	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 8:18:20 p. m. CET	Sí	Sí	Per mutacions genètiques	No		Sí	Poc freqüents	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 8:18:54 p. m. CET	Sí	Sí	per alguna alteració de l'ADN	No		Sí	perquè són poc comunes	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 8:25:44 p. m. CET	Sí	Sí	Per la alteració del gens en la formació.	Sí	Biòpsia de corion, amniocentesi	Sí	Per que no hi ha prou afectats per que s'en tinguin prou coneixements	Sí	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 8:28:44 p. m. CET	Sí	Sí	Ni idea la veritat	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 8:29:14 p. m. CET	Sí	Sí	Ni idea la veritat	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 7 8:29:49 p. m. CET	Sí	Sí	Per els gens	No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 8:29:59 p. m. CET	Sí	Sí	No ho sé	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 8:30:59 p. m. CET	Sí	Sí	Per la mutació d'un gen	Sí	La tectologia CRISPR	Sí	Perquè són poc freqüents	No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 8:31:37 p. m. CET	Sí	Sí	alteracio gen provocan malfuncionament de cel.lules o neurones afectades.	Sí	Si algun familiar directe la te, se'ls fa un estudi medic als fills per detectar problemes, si no normalment es detecten quan donen símptomes.	Sí	Afecten a una part molt petita de la poblacio, per aixó son poc estudiades i s'anomenen rares.	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 8:33:18 p. m. CET	Sí	Sí	Per un gen familiar.	No		Sí	Són aquelles malalties que son molt poc freqüents, per exemple d' 1 per cada 1.000.000 de persones.	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós

2020/06/2 7 8:34:05 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens	No		Sí	Perquè es te poca informació	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 8:43:32 p. m. CET	Sí	Sí	Alteracions ADN	Sí	Test genetic	Sí	Les minoritaries	No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 8:44:32 p. m. CET	Sí	Sí	Per algu del ADN	No		Sí	perq son poc freqüents	No	Més de 7.000	No	Digestiva	Ambdós
2020/06/2 7 8:48:13 p. m. CET	Sí	Sí	Perquè la malaltia varia els gens de la persona afectada i, posteriorment, aquests gens es veuen transmesos als futurs descendents de la corresponent persona amb els gens afectats.	Sí	Manipulant els gens	Sí	Perquè són poc comunes	No	Entre 0 i 2.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 8:54:08 p. m. CET	Sí	No	Per alguna variació en l'ADN	Sí	Proves citogenètiques	Sí	Son malalties que afecten a un petit nombre de la població	Sí	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 8:54:33 p. m. CET	Sí	Sí	Es causada perquè el familiar te la transmeten.	No		Sí	Perque aquestes malalties nomes afecten a unes persones en concretes i de aquestes persones son poques.	Sí	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 8:54:34 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Un defecte en un gem	No		Sí	Per que son poc freqüents	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 8:57:00 p. m. CET	Sí	Sí	Alteracions ADN	Sí	Test genetic	Sí	Les minoritaries	No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 8:58:53 p. m. CET	Sí	Sí	Per una mutació i després passa de generació en generació perquè està als gens	No		Sí	Perque les pateix un percentatge molt petit de la població	No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 8:59:15 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	No ho se	No		Sí	Malalties que es desconeix origen i/o cura	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós

2020/06/2 7 9:11:37 p. m. CET	Sí	Sí	problemes a l'adn	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 9:15:36 p. m. CET	Sí	No	Per l'alteració dels gens a l'ADN d'una persona.	Sí	Anàlisis d'ADN	Sí	Perquè són molt poc freqüents entre la població i per tant hi ha poca investigació, cosa que fa que se'n coneixi poca cosa.	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 7 9:35:54 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Per una alteració dels gens	No		Sí	Perquè afecten a molt poca gent	No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 9:37:09 p. m. CET	Sí	Sí	Per l'alteració d'un o alguns gens	No		Sí	Perquè afecten a un percentatge molt petit de la població	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Digestiva	Ambdós
2020/06/2 7 9:37:29 p. m. CET	Sí	Sí	per la presència de x gen a l'ADN	No		No		Sí	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 7 9:38:52 p. m. CET	Sí	No	Per una alteració, mutació de l'ADN	Sí	Marcadors genètics	Sí	Perquè afecten a un percentatge molt baix de població	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 9:39:27 p. m. CET	Sí	No	per mutacions a ladn	Sí	pcr	No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/2 7 9:41:53 p. m. CET	Sí	No	Per una alteració de gens, ja sigui per errors produïts en la còpia de l'ADN, etc	No		Sí	Perquè són inusuals	No	Més de 7.000	No	Cardiorespiratori a	Homes
2020/06/2 7 9:43:43 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens	No		Sí	Perquè afecten a un nombre molt reduït de persones	No	Més de 7.000	Sí	Neurodegenerati va	Dones
2020/06/2 7 9:44:29 p. m. CET	Sí	Sí	Per un gen o una combinació de gens inadequada	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 9:51:52 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens i mutacions	Sí	Fent anàlisis d'ADN...	Sí	Suposu que són les que no es tenen molt en conte, és a dir, les poc conegudes. Però no ho sé segur.	No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 7 10:01:23 p. m. CET	No	Sí	Pel fet que el pare o mare també la té i s'hereda	No		Sí	Són poc comunes	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Homes

2020/06/27 10:16:19 p. m. CET	Sí	Sí	Per un gen familiar.	No		Sí	Són aquelles malalties que son molt poc freqüents, per exemple d' 1 per cada 1.000.000 de persones.	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/27 10:25:30 p. m. CET	Sí	No	Error en l'ADN	No		Sí	Perquè tenen símptomes molt característics	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/27 10:29:47 p. m. CET	Sí	Sí	Perquè el nadó neix amb el mateix ADN que els seus progenitors	Sí	Anàlisis sang	Sí	Perquè són malalties que pateixen un percentatge molt baix de la població	No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/27 10:35:45 p. m. CET	Sí	Sí	Per alteracions en els cromosomes	Sí	Anàlisi de sang per detectar alguna anomalia	Sí	Per la baixa incidència en la població	No	Entre 0 i 2.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/27 10:36:15 p. m. CET	Sí	Sí	Per una alteració d'un gen	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/27 10:36:18 p. m. CET	Sí	Sí	Per alguna alteració en els gens	Sí	Test de metilació	Sí	Perquè hi ha molt poca gent que les pateix, és a dir són minoritàries.	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Homes
2020/06/27 10:47:31 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	Una alteració del genoma	No		Sí	No es veuen comúment	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/27 10:49:43 p. m. CET	Sí	No	Per algun canvi en els gens.	Sí	Proves adn, per anàlisi de sang	Sí	Perquè no es coneixen massa i són pocs els afectats.	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/27 10:50:04 p. m. CET	Sí	Sí	Per transmissió de la informació de l'ADN	No		Sí	Perquè es manifesten en poca població	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/27 10:50:30 p. m. CET	Sí	Sí	Por mal formació genética	Sí	Anàlisi cromosoma	Sí	Porque no tienen diagnóstico	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/27	Sí	Sí	Perquè la malaltia varia els gens de la	Sí	Manipulant els gens	Sí	Perquè són poc comunes	No	Entre 0 i 2.000	Sí	Neuronal	Ambdós

11:17:24 p. m. CET			persona afectada i, posteriorment, aquests gens es veuen transmesos als futurs descendents de la corresponent persona amb els gens afectats.									
2020/06/27 11:19:14 p. m. CET	Sí	Sí	Mutació de l'ADN	No		Sí	Perque la mutacio es rara tal i com diu la paraula és a dir, poc freqüent	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/06/27 11:42:48 p. m. CET	Sí	Sí	alteracions al ADN	No		No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/28 2:48:01 a. m. CET	Sí	Sí	Pues per tema cromosomes i alels (buenos esposos jajaj)	No		Sí	Pues porque ho pateix poca gent i no se sap gaires coses	No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/28 5:14:09 a. m. CET	Sí	No	mutacions	No		Sí		Sí	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/28 6:03:22 a. m. CET	Sí	No n'estic segur	Es a causa dels gens k portem que algun no sha desenvolupat be	No		Sí	Perque hi ha poca gent que les te	Sí	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/28 7:50:43 a. m. CET	Sí	No n'estic segur	Per una malformacio en un gen determinat	No		Sí	Perquè ni han molt pocas	No	Entre 0 i 2.000	No	No ho ser	Ambdós
2020/06/28 8:19:56 a. m. CET	Sí	Sí	No coneixia aquesta malaltia	No		Sí	Poc conegudes	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/28 8:52:20 a. m. CET	Sí	Sí	Mutació de l'ADN	No		Sí	Perque la mutacio es rara tal i com diu la paraula és a dir, poc freqüent	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/06/28 8:54:46 a. m. CET	No	No n'estic segur	Per el ADN de la persona	No		No	Perquè són malalties poc freqüents	Sí	Més de 7.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/28 9:13:04 a. m. CET	Sí	Sí	Un defecte dels cromosomes	Sí	Suposo que fent un test genètic	Sí	Aquelles que les pateix un % molt petit de la població	No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Dones

2020/06/28 9:21:54 a. m. CET	Sí	No n'estic segur	Per una alteració dels gens	No		Sí	Perquè afecten a un % molt baix de la població	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/28 9:55:54 a. m. CET	Sí	No n'estic segur	No lo se	No		Sí	Son malalties hay pocos casos y necesitarían un poco más de estudios y ayudas	No	Entre 0 i 2.000	No	No tengo idea lo siento	Ambdós
2020/06/28 10:00:09 a. m. CET	Sí	Sí	Pel Adn que passa de pares a fills.	No		Sí	Perquè hi han pocs casos.	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/28 10:03:54 a. m. CET	Sí	Sí	Es porta en un gen i es desenvolupa al llarg de la vida abans o despres deçenent d'altres factors externs	Sí	A través d'anàlisis complexos d'ADN però previament hi ha tot un estudi genètic per part d'un genetista	Sí	Perquè tenen una freqüència molt baixa, n'hi ha pocs casos	No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/28 10:13:42 a. m. CET	Sí	No	La disposició dels gens a contraure la malaltia es més elevada i part dels gens són hereditaris	No		Sí	Son malalties que molt poca gent la pateix.	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/28 10:27:30 a. m. CET	Sí	No	La disposició dels gens a contraure la malaltia es més elevada i part dels gens són hereditaris	No		Sí	Son malalties que molt poca gent la pateix.	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/28 10:56:13 a. m. CET	Sí	No	Per la malformació d'una gen	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/28 11:00:23 a. m. CET	Sí	Sí	Per un error en el gens	No		No		No	Més de 7.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/28 11:27:00 a. m. CET	Sí	Sí	Pels gens	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/28 11:41:17 a. m. CET	Sí	Sí	hereditaria	Sí	analitzar adn	Sí	perquè afecten a molt poca gent	No	Més de 7.000	No	no ho se	Ambdós

2020/06/28 11:57:36 a. m. CET	Sí	Sí	Es la genetica(cromosomes) que tenen els pares i mares i passen als fills.	Sí	Amb analisis i probes especificques	Sí	No. Son les malalties minoritaries	No	Entre 0 i 2.000	Sí	Locomotora	Ambdós
2020/06/28 12:00:09 p. m. CET	Sí	No	Per una mutació espontània o heretada en els gens, és a dir, en l'ADN	No		Sí	Perquè son poc comuns	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/28 12:14:21 p. m. CET	Sí	Sí	Defecte en algun dels gens q provoca la malatia	Sí	Estudi genètic.	Sí	Les q afecten a un tant per cent molt petit de la població	No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/28 1:19:31 p. m. CET	Sí	Sí	Per algu del ADN	No		Sí	perq son poc freqüents	No	Més de 7.000	No	Digestiva	Ambdós
2020/06/28 2:07:26 p. m. CET	Sí	Sí	Per la mutació d'un gen	Sí	La tectologia CRISPR	Sí	Perquè són poc freqüents	No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/28 2:11:51 p. m. CET	Sí	Sí	Mutacions genètiques	Sí		Sí	Que són poc comuns	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/28 2:23:44 p. m. CET	Sí	Sí	nideia	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/28 2:35:01 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens	No		Sí	Per què són poc freqüents i hi ha força desconexió del tractament.	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/28 2:56:13 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens	Sí	Analítiques	Sí	Per què costen molt de reconèixer-les	No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/28 2:56:15 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens	No		Sí	Perquè les coneix molt poca gent	No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/28 3:03:55 p. m. CET	Sí	Sí	Per un defecte en els gens	Sí	Analítiques, estudi ADN	Sí	Perque son malalties minoritàries	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/28 4:04:51 p. m. CET	Sí	Sí	Anomalia d'un gen	Sí	Fent un estudi del DNA	Sí	perquè són poc freqüents	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós

2020/06/2 8 4:13:02 p. m. CET	Sí	Sí	Per l'alteració d'un gen o un cromosoma	Sí	Es fa a partir de les 10 setmanes d'embaràs per detectar el Síndrome de Down (no recordo el nom exacte)	Sí	Perquè són les menys freqüents	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 8 4:31:39 p. m. CET	Sí	Sí	Per una bariació o malformació en el sistema genètic	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Digestiva	Homes
2020/06/2 8 4:37:01 p. m. CET	Sí	Sí	ni idea	No		Sí	perquè hi ha molts pocs casos	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 8 5:58:12 p. m. CET	Sí	Sí	Per una malformació en el genoma o simplement perquè és una malaltia lligada al sexe i depèn de si ets home o dona i els teus pares són portadors la pots tenir	No		No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 8 6:05:01 p. m. CET	Sí	Sí	pels gens que heredes dels pares	No		Sí	Perquè afecten a nombres petits de població i no són conegudes.	No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 8 6:58:06 p. m. CET	Sí	Sí	per els gens que es passen de generació en generació	No		Sí	Perquè rarament es pateixen	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 8 7:31:09 p. m. CET	Sí	Sí	per l'herència	No		No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 8 8:43:31 p. m. CET	Sí	Sí	Està codificada al DNA	Sí	Anàlisi genètica	Sí	Són poc freqüents	Sí	Més de 7.000	No	No ho sé	Homes
2020/06/2 8 9:00:05 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens.	No		No		No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 8 9:05:10 p. m. CET	No	Sí	Pues la malaltia la té la mare i se la passa al fill. No en se d'això :(No		No		No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/06/2 9 6:16:24 a. m. CET	Sí	Sí	Està codificada al DNA	Sí	Anàlisi genètica	Sí	Són poc freqüents	Sí	Més de 7.000	No	No ho sé	Homes

2020/06/2 9 2:13:11 p. m. CET	Sí	No	Per mutacions de l'ADN	No		Sí	Perquè afecten a un percentatge molt baix de la població	Sí	Més de 7.000	Sí	Crec que és neuronal però això fa que acabi afectant al sistema nerviós, al cardiorespiratori, locomotor, etc	Dones
2020/06/2 9 2:18:45 p. m. CET	No	No n'estic segur	Per l'alteració dels genòmens	No		Sí	Per què les pateix un grup minoritari de la població	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 9 2:20:10 p. m. CET	Sí	No	Per mutacions al material genètic, poden venir donades per herència o per factors ambientals, com per exemple tabac o radiacions	Sí	Fer un cariotip	Sí	Són malalties amb poca freqüència i que afecten a un poc % de la població	Sí	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Dones
2020/06/2 9 2:23:39 p. m. CET	Sí	Sí	Per alteracions dels gens	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 9 3:33:35 p. m. CET	Sí	No	Són causades per una alteració dels gens	No		Sí	Perquè no hi ha prou estudis per saber la causa i com continuar per "descobrir" més sobre la malaltia	No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 9 3:35:17 p. m. CET	Sí	Sí	Per una anomalia en un dels gens	No		Sí	Perque no són fàcilment detetctables	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 9 3:38:33 p. m. CET	Sí	Sí	Per repetició ADN	Sí	Analítica	Sí	Perquè efecta a un % petit població	No	Més de 7.000	No	Digestiva	Dones
2020/06/2 9 3:40:16 p. m. CET	Sí	No	Alteració del genoma	No		Sí	Perquè son poc freqüents i moltes no tenen un tractament específic	No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/2 9 4:04:03 p. m. CET	Sí	Sí	Una alteració dalgun cromosoma	Sí	Analisi d'ADN	Sí	Perquè afecten a una part petita de la població i no estan gaire estudiades	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 9 4:35:47 p. m. CET	Sí	Sí	Per una alteració inusual dels gens	No		Sí	Perquè afecten a un baix percentatge de la població, són molt poc usuals	No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones

2020/06/2 9 5:21:40 p. m. CET	Sí	Sí	Malformacions en el fetus o transmissió genèrica	Sí	Criba per anàlisis del ADN del fetus	Sí	Poc freqüents	Sí	Més de 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/2 9 8:18:33 p. m. CET	Sí	Sí	Per una desassociació de les mol·lècules de l'ADN	Sí	Hi ha proves diferents per malalties diferents, des de una simple analítica a proves més concretes	Sí	Perquè les té molt poca gent	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 9 8:23:04 p. m. CET	No	No n'estic segur	Per malformacions	No		No		No	Més de 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 9 8:31:30 p. m. CET	Sí	Sí	Per la informació genètica que ens transmeten els pares quan es crea la vida i es junten l'espermatozou de i l'òvul.	No		Sí	Perquè afecten a un % de la població molt petit i no són habituals	No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Locomotora	Dones
2020/06/2 9 8:42:11 p. m. CET	Sí	Sí	degut a l'alteració d'un gen	No		No		No	Entre 0 i 2.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/2 9 9:03:38 p. m. CET	Sí	Sí	Els gens poden estar "malalts"	Sí	A través de la sang	Sí	Per què són minoritàries	Sí	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/2 9 9:38:32 p. m. CET	Sí	No	Alteració en los cromosomes	No		Sí	Les malalties poc freqüents	No	Entre 0 i 2.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/3 0 7:38:26 a. m. CET	Sí	Sí	Perquè el nadó neix amb el mateix ADN que els seus progenitors	Sí	Anàlisis sang	Sí	Perquè són malalties que pateixen un percentatge molt baix de la població	No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/06/3 0 10:12:02 a. m. CET	Sí	Sí	No ho sé	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Dones
2020/06/3 0 11:29:21 a. m. CET	Sí	Sí	Malformacions en el fetus o transmissió genèrica	Sí	Criba per anàlisis del ADN del fetus	Sí	Poc freqüents	Sí	Més de 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/06/3 0 1:03:05 p. m. CET	Sí	No n'estic segur	No ho sé	No		Sí	No són conegudes i no hi ha gaires casos	No	Entre 0 i 2.000	No	Locomotora	Ambdós

2020/06/3 0 1:09:00 p. m. CET	Sí	Sí	Per la combinació d'alels portadors en pare i mare i en origen per una mutació gènica.	Sí	Estudi genètic	Sí	Poc freqüents a la població i per tant poc estudiades.	No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/06/3 0 9:04:14 p. m. CET	Sí	No	Per una alteració genètica, cromosòmica majoritàriament.	Sí	Biòpsia de Corion	Sí	Per la seva baixa freqüència, que propicia que no s'investiguin i per tant, no es coneixin prou (= rares).	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Ho desconec	Ambdós
2020/07/0 1 10:08:33 a. m. CET	Sí	No n'estic segur	Varis factors	No		Sí	Perquè afecten a una parte molt petita de la població	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/07/0 2 10:25:46 p. m. CET	Sí	Sí	per la presència de x gen a l'ADN	No		No		Sí	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/07/0 3 6:55:31 p. m. CET	Sí	Sí	Per un error en la seqüència de l'ADN.	No		Sí	Perquè poques persones la pateixen, no es gaire comú.	No	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Locomotora	Dones
2020/07/0 7 8:38:39 p. m. CET	Sí	Sí	Està codificada al'adn	Sí	Anàlisi genètica	Sí	Són poc freqüents	Sí	Més de 7.000	No	No ho sé	Homes
2020/07/0 9 10:17:15 a. m. CET	Sí	Sí	Per modificacions a l'ADN	Sí	Estudis de L'ADN testos	Sí	Perquè són poc comunes i difícils de diagnosticar	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Homes
2020/07/0 9 10:44:41 a. m. CET	Sí	Sí	Perquè s'hereden determinats gens dels pares	Sí	Proves durant l'embaràs, per exemple	Sí	Perquè hi ha un percentatge molt baix entre la població mundial	No	Més de 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/07/0 9 11:09:17 a. m. CET	Sí	Sí	Un gen defectuós es transmet als descendents, però no té perquè ser sempre dominant, i per tant pot no presentar-se la malaltia, però ser-ne portador, crec.	Sí	Suposo que cal fer un estudi genètic de la persona	Sí	Perquè afecten a un percentatge molt baix de la població	No	Entre 2.000 i 5.000	No	La veritat és que no en tinc ni idea.	Ambdós
2020/07/0 9	Sí	Sí	Els gens heretats es poden reactivar per diferents raons	No		Sí	Perquè afecten a un nombre reduït de	No	Més de 7.000	No	No la conec	Ambdós

11:16:28 a. m. CET							persones, en percentatge.						
2020/07/09 11:25:19 a. m. CET	Sí	No	Alteració d'un genoma	Sí	Proves neonatals	Sí	Per la minoria a la que afecten? Sintomatologia diversa? Poc comuna	Sí	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Dones	
2020/07/09 11:30:55 a. m. CET	Sí	Sí	Un error a la cadena de l'adn.	No		Sí	Hi ha pocs casos i no hi ha estudis al respecte	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Digestiva	Dones	
2020/07/09 2:09:59 p. m. CET	Sí	Sí	Pels cromosomes i els gens	No		Sí	Perquè el % de població que les pateix és mínim si compares amb el total de la població mundial.	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Ambdós	
2020/07/09 2:24:51 p. m. CET	Sí	Sí	Per què provenen dels gens.	Sí	Fent proves amb els gens o en algunes ocasions anàlitiqes	Sí	Per què són poc usuals	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Dones	
2020/07/09 2:27:44 p. m. CET	Sí	Sí	Potser el pare o la mare en són portadors però no és manifesta en ells	Sí	Teràpia gènica	Sí	Perquè afecten un % de persones molt baix.	No	Entre 5.000 i 7.000	No	No ho sé	Ambdós	
2020/07/09 2:36:09 p. m. CET	No	Sí	Per la vinculació d'uns gens amb els següents	No		Sí	Suposo que és perquè les circumstàncies en què es donen són desconegudes per la comunitat científica, encara.	No	Entre 0 i 2.000	Sí	Neuronal	Dones	
2020/07/09 3:08:02 p. m. CET	Sí	Sí	Una mutació	Sí	Teràpia gènica: crispr	Sí	Hi ha poca gent que la pateixi	Sí	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Homes	
2020/07/09 4:46:23 p. m. CET	Sí	Sí	es una mutació entre els gens del pare i de la mare	No		Sí	Són malalties minoritària	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Ambdós	
2020/07/09 5:24:27 p. m. CET	Sí	Sí	per una alteració dels gens	Sí	Diagnòstics en els cromosomes	Sí	Perque afecten a un nombre molt petit de malalts.	No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Dones	
2020/07/09 6:23:23 p. m. CET	Sí	No	Per ua alteració e algun gen	No		Sí	Perquè hi ha poques persones que les pateixen (en comparació a d'altres malalties) i, per tant, poc estudiades.	No	Entre 0 i 2.000	Sí	Neuronal	Dones	

2020/07/09 8:04:38 p. m. CET	Sí	No	Per un error en els cromosomes d'alguna cèlula	Sí	Enginyeria genètica	Sí	Perquè afecten a un percentatge molt petit de la població	No	Més de 7.000	No	Neuronal	Dones
2020/07/09 9:44:43 p. m. CET	Sí	Sí	Deficiència en algun cromosoma, com el seu nom indica, algun "error" en la cadena genètica	No		Sí	Les que pateixen menys d'un 3% de la població	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Digestiva	Ambdós
2020/07/09 10:04:54 p. m. CET	Sí	Sí	Les causes són múltiples, però en general són degudes a alteracions en un o més gens i que són potenciades per diferents condicionants ambientals	Sí	El més efectiu és la seqüenciació genètica, però n'hi ha d'altres com els cariotips (que permeten detectar problemes dels cromosomes), els microarrays (per detectar diferents tipus de problemes genètics com els SNP's (single nucleotide polymorphism) o alteracions dels introns o promotors)	Sí	Perquè afecten a una proporció molt petita de la població.	Sí	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Dones
2020/07/10 8:28:24 a. m. CET	Sí	Sí	Deficiència en algun cromosoma, com el seu nom indica, algun "error" en la cadena genètica	No		Sí	Les que pateixen menys d'un 3% de la població	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Digestiva	Ambdós
2020/07/10 9:43:43 a. m. CET	Sí	Sí	Per la transmissió de gens hereditaris.	No		Sí	Perquè són desconegudes	No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/07/10 10:54:18 a. m. CET	Sí	Sí	Per un error en la informació genètica.	No		Sí	Perquè afecten a un nombre molt baix de la població i per tant hi ha menys recerca al respecte i més desconeixement.	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Neuronal	Dones
2020/07/10 11:22:43 a. m. CET	Sí	Sí	La causa és l'alteració en un gen.	Sí	Test de detecció de malalties genètiques durant l'embaràs. Es pot fer un test de detecció en sang d'anomalies cromosòmiques del fetus.	Sí	Perquè afecta a una petita part de la població.	No	Entre 2.000 i 5.000	No	No he sentit a parlar d'aquesta malaltia	Ambdós
2020/07/10	Sí	No	Alteracions a alguna part del gen	Sí	Fent una seqüenciació del genoma per exemple	No		Sí	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Neuronal	Ambdós

12:36:19 p. m. CET												
2020/07/1 0 2:50:01 p. m. CET	Sí	Sí	Està codificada al'adn	Sí	Anàlisi genètica	Sí	Són poc freqüents	Sí	Més de 7.000	No	No ho sé	Homes
2020/07/1 0 4:36:46 p. m. CET	Sí	Sí	Està codificada al'adn	Sí	Anàlisi genètica	Sí	Són poc freqüents	Sí	Més de 7.000	No	No ho sé	Homes
2020/07/1 0 7:05:21 p. m. CET	Sí	Sí	No ho sé	No		Sí	Perquè hi ha poques persones que la pateixin	No	Més de 7.000	No	No ho sabia però ho he buscat i ara sé que és neurològica	Dones
2020/07/1 1 10:01:32 a. m. CET	Sí	Sí	Està codificada al'adn	Sí	Anàlisi genètica	Sí	Són poc freqüents	Sí	Més de 7.000	No	No ho sé	Homes
2020/07/1 2 12:09:39 p. m. CET	Sí	Sí	Està codificada al'adn	Sí	Anàlisi genètica	Sí	Són poc freqüents	Sí	Més de 7.000	No	No ho sé	Homes
2020/07/1 3 9:09:41 a. m. CET	Sí	Sí	petites variacions en els cromosomes	No		Sí	Perquè són minoritàries i no es té massa informació	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Cardiorespiratori a	Ambdós
2020/07/1 7 7:21:29 p. m. CET	Sí	Sí	Per un gen o una combinació de gens inadequada	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000	Sí	Locomotora	Ambdós
2020/08/2 8 4:05:57 p. m. CET	Sí	Sí	Al ser hereditari els gens es transmeten mitjançant el genoma huma (ADN)	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Dones
2020/09/0 9 2:36:49 p. m. CET	Sí	Sí	per problemes	No		Sí	pq nhi ha poques	No	Entre 2.000 i 5.000	No	Locomotora	Ambdós
2020/09/0 9 2:41:47 p. m. CET	Sí	Sí	Pels gens	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000	No	Neuronal	Ambdós
2020/09/0 9 2:47:07 p. m. CET	Sí	Sí	mutacions	No		Sí	perquè es poc comuna (afecta a poques persones)	Sí	Entre 5.000 i 7.000	Sí	Neuronal	Ambdós
2020/09/0 9 3:32:04 p. m. CET	Sí	No	Mutació en el codi genètic	Sí	Estudi de sang	Sí	Poc comunes	No	Més de 7.000	No	Digestiva	Ambdós

2020/09/14 6:06:08 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	DNA, family history	No		No		No	Més de 7.000 / more than 7000	No	Neuronal	Homes / men
2020/09/14 6:15:52 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Mutation on a gene	Sí / yes	Genetic testing via bloods	Sí / yes	They are not common like hypertension or diabetes therefore less is known and they are harder to treat with less data	Sí	Entre 5.000 i 7.000 / between 5000 and 7000	Sí	Cardiorespiratori a / Cardiorespiratory	Dones / women
2020/09/14 6:20:56 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Caused by change or mutation of DNA sequence	Sí / yes	Biochemical testing	Sí / yes	They only occur in small percentage of the population	No	Més de 7.000 / more than 7000	Sí	Neuronal	Dones / women
2020/09/14 6:23:20 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Defective chromosomes/dna	Sí / yes	Some have definitive tests available	Sí / yes	Because they are rare per head of population	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/09/14 7:07:48 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Family genes	Sí / yes	Bloods	Sí / yes	Very few cases	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	Sí	Neuronal	Dones / women
2020/09/14 10:02:31 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Mutated genes	No		Sí / yes	Not so many people have them. Very little knowledge on them as a result	No	Més de 7.000 / more than 7000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women
2020/09/15 2:13:51 a. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Mutations in the genes and reactions of genetic material from gametes at time on fertilisation	Sí / yes	Blood tests	Sí / yes	they are rare because such probabilities of certain genetic mutations are rare	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Homes / men
2020/09/15 6:48:20 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Per causes naturals	No		No		No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Homes / men

2020/09/17 12:55:44 a. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	A defective chromosome	Sí / yes	Blood tests including certain tumour markers depending on the condition	Sí / yes	Because they affect only a very small percentage of the population ? 0.001% of population	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Homes / men
2020/09/17 7:07:59 a. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Mutation of genes	Sí / yes	There may be specific signs and symptoms associated with the syndrome. May have to run tests, blood sampling. Etc	Sí / yes	Because they occur so infrequently	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	Sí	Neuronal	Dones / women
2020/09/17 11:34:53 a. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Chromosome abnormality	Sí / yes	blood test i think	Sí / yes	Because they are not in the normal population	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/09/17 7:30:52 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Family genes passed on to children	Sí / yes	Blood testing/tissue testing	Sí / yes	Because they're not common	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/09/21 11:29:17 a. m. CET	Sí / yes	No	Una mutació genètica o epigenètica	Sí / yes	PCR	Sí / yes	Perquè són poc freqüents	Sí	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	Sí	Neuronal	Homes / men
2020/09/21 12:47:32 p. m. CET	No	No n'estic segur / I am not sure	si el pare te una enfermedad el fill tambe la pot tenir per genetica.	No		Sí / yes	Perque no tanta gent la te i aquesta malaltia pot ser rara.	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	Sí	Neuronal	Homes / men
2020/09/21 2:39:14 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Una mutació embrionària	Sí / yes	Analítiques de sang	Sí / yes	Per què són minoritàries	No	Entre 5.000 i 7.000 / between 5000 and 7000	No	Neuronal	Ambdós / both

2020/09/2 1 2:43:10 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Gens	No		Sí / yes	1 cas de cada 100000	No	Més de 7.000 / more than 7000	No	Neuronal	Homes / men
2020/09/2 1 2:46:48 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pernalgun problema en els gens	No		Sí / yes	Perquè afecten a poca població	No	Més de 7.000 / more than 7000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/09/2 1 2:47:11 p. m. CET	Sí / yes	No n'estic segur / I am not sure	Algun gen malmès	No		Sí / yes	Hi ha poques persones al món que les pateixin i estan poc estudiades	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	No ho sé	Ambdós / both
2020/09/2 1 2:58:52 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens, q es transmeten de pares a fills	No		Sí / yes	Perquè són minoritàries	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Neuronal	Dones / women
2020/09/2 1 5:04:03 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Per un creuament no correcta de cromosomes	No		Sí / yes	Perquè hi ha poca gent que les tingui	No	Més de 7.000 / more than 7000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women
2020/10/2 5 9:16:11 p. m. CET			Per la mutacio d'un gen		Fent la transcripció del gen	No		No		No	Neuronal	
2020/12/1 0 8:47:03 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	nose	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000 / between 5000 and 7000	No	Digestiva / digestive	Ambdós / both
2020/12/1 0 9:57:20 p. m. CET	Sí / yes	No	Perque primer agafes la malaltia i un cop las agafat la vas passant	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Neuronal	Ambdós / both

2020/12/10 11:55:57 p. m. CET	Sí / yes	No	Trastorn d'algun gen	No		Sí / yes	Perquè son molt poc freqüents	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Genètica	Ambdós / both
2020/12/11 15:37:45 a. m. CET	Sí / yes	No n'estic segur / I am not sure	Pels gens.	No		Sí / yes	Perquè hi ha un tant per cent de persones molt baix que ho té.	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	No ho sé.	Ambdós / both
2020/12/11 12:21:41 p. m. CET	Sí / yes	No	Per variació d'algun gen	No		Sí / yes	Perquè son poc freqüents	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Genètica	Ambdós / both
2020/12/11 12:15:06 p. m. CET	Sí / yes	No n'estic segur / I am not sure	Es per els gens de cada persona, es porta a dins el cos.	No		Sí / yes	Malalties que n'hi han poques en el món.	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	No sé	Ambdós / both
2020/12/11 14:49:01 p. m. CET	Sí / yes	No n'estic segur / I am not sure	Pels gens que té cadascu	No		Sí / yes	Perquè n'hi han molt poques	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	No sé.	Ambdós / both
2020/12/11 14:50:46 p. m. CET	Sí / yes	No n'estic segur / I am not sure	Perquè són els gens que té cadascú	No		Sí / yes	Perquè n'hi han molt poques.	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	No sé	Ambdós / both
2020/12/11 14:53:14 p. m. CET	Sí / yes	No	Perque algu lagafa i la passa els seus fills	No		No		No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Homes / men

2020/12/1 14:54:17 p. m. CET	Sí / yes	No	no ho se	No		No		No	Entre 5.000 i 7.000 / between 5000 and 7000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 14:54:19 p. m. CET	No	No	Nose com sagafa	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Cardiorespiratori a / Cardiorespiratory	Dones / women
2020/12/1 15:07:34 p. m. CET	Sí / yes	No n'estic segur / I am not sure	No ho se	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 15:12:48 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Perquè es conserva en el gen	No		Sí / yes	perquè són molt poc comunes	No	Més de 7.000 / more than 7000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 16:06:44 p. m. CET	Sí / yes	No	Per anomalies en el desenvolupament embrionari	No		No		No	Més de 7.000 / more than 7000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/12/1 16:30:15 p. m. CET	No	No n'estic segur / I am not sure	No se	No		No		No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 16:32:01 p. m. CET	No	No n'estic segur / I am not sure	Pels gens que porta cadascú	No		Sí / yes	N'hi ha poques al món	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 16:33:59 p. m. CET	No	No n'estic segur / I am not sure	Bé pels gens que té el ser humà	No		Sí / yes	Són estranyes i difícils de tractar	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Ambdós / both

2020/12/1 1 6:36:38 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Perquè ho tens a dins teu, hi no hi pots fer res.	No		Sí / yes	Malalties poc conegudes.	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/12/1 1 6:38:06 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que té cadascú	No		Sí / yes	N'hi ha molt poques al món	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women
2020/12/1 1 6:39:40 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Bé donada pels gens humans	No		Sí / yes	No n'hi han gaires al món	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/12/1 1 6:41:27 p. m. CET	No	Sí / yes	No sé	No		Sí / yes	No són conegudes per les persones, i n'hi per metges	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 1 6:42:42 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que tenim	No		Sí / yes	Hi han poques al món	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 1 6:53:09 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Per ordres dels gens humans	No		Sí / yes	Hi han molt poques al món i són desconegudes fins i tot pels metges	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 1 6:54:41 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No sé exactament	No		Sí / yes	No són reconegudes	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 1 6:55:34 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No sé exactament	No		Sí / yes	No se	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/12/1 1 6:56:30 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No sé	No		Sí / yes	No són reconegudes per metges	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women

2020/12/1 1 6:57:48 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No sé	No		Sí / yes	Hi han poques diagnosticades al món	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 1 6:58:27 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No sé	No		No		No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/12/1 1 6:59:30 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No sé	No		No		No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 1 7:01:15 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Per ordres dels gens	No		Sí / yes	Hi han poques diagnosticades al món	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 1 7:02:17 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No se	No		Sí / yes	Poques al món	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 1 7:04:00 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No sé com dir-ho	No		Sí / yes	Existeixen poques malalties d'aquest tipus, hi diuen rares.	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 1 7:04:53 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que portem	No		Sí / yes	N'hi han poques	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/12/1 1 7:05:39 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No sé	No		Sí / yes	No es coneixent	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 1 7:06:50 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No idea	No		Sí / yes	Són estranyes i desconegudes mundialment	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000	No	Neuronal	Dones / women

									and 5000			
2020/12/1 17:08:03 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que té cadascú	No		Sí / yes	No es coneixen	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 17:08:37 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No se	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 17:09:46 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No se	No		Sí / yes	Hi han poques i no es coneixen	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Neuronal	Dones / women
2020/12/1 17:17:56 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No sé	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women
2020/12/1 17:18:55 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	????	No		Sí / yes	Perquè no són conegudes	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women
2020/12/1 17:19:54 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No sé	No		Sí / yes	Hi han poques	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 17:20:55 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que portem al cos	No		Sí / yes	No es coneixen	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both

2020/12/1 2 6:34:01 a. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No se	No		Sí / yes	Mundialment n'hi han poques i no estant investigades	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	No se	Dones / women
2020/12/1 2 6:35:28 a. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	????	No		Sí / yes	Malalties poc investigades	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	No sé	Ambdós / both
2020/12/1 2 6:36:53 a. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que porta cada un	No		Sí / yes	Malalties poques en el món	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women
2020/12/1 2 6:38:24 a. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que tenim	No		Sí / yes	Perquè existeixen poquíssimes i no estant investigades i reconegudes pels metges	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 2 6:41:17 a. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que portem	No		Sí / yes	Malalties poc conegudes per baix nivell d'existència	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women
2020/12/1 2 3:33:01 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	????	No		Sí / yes	Perquè n'hi han poques	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women
2020/12/1 2 3:34:27 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que té cada persona	No		Sí / yes	Existeixen poques malalties i llavors els metges no investiguen	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women

2020/12/1 2 3:35:42 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que té cadascú	No		Sí / yes	Existeixen poques i així es diuen rares	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 2 3:37:41 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	????	No		Sí / yes	N'hi han poques al món	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 2 3:42:11 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que té cada persona	No		Sí / yes	Perquè hi han poques	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 2 6:40:09 p. m. CET	Sí / yes	No n'estic segur / I am not sure	??????	No		Sí / yes	Hi han poques al món	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/12/1 2 6:41:30 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens de cadascú	No		Sí / yes	Malalties poc normals a la vida.	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women
2020/12/1 2 6:42:15 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No sé	No		No		No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 2 6:42:53 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No	No		No		No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women
2020/12/1 2 6:44:40 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Els gens que porta cada persona tard O d'hora surt	No		Sí / yes	Són malalties no reconegudes	No	Entre 2.000 i 5.000 /	No	Locomotora / locomotive	Dones / women

									between 2000 and 5000			
2020/12/1 2 6:46:03 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Per els gens que portem	No		Sí / yes	Malalties no reconegudes	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 2 6:55:54 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens de cadascú	No		Sí / yes	N'hi ha molt poques al món	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/12/1 2 6:56:47 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	?????	No		Sí / yes	Malalties no reconegudes	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/12/1 2 6:58:51 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	No s'hi pot fer res, depèn dels gens de cadascú	No		Sí / yes	Malalties poc usuals mundialment i no reconegudes	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/12/1 2 7:00:28 p. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens que tenim	No		Sí / yes	No reconegudes, no gaire normals n'hi sentides per la gent	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Ambdós / both
2020/12/1 2 9:05:54 p. m. CET	Sí / yes	No n'estic segur / I am not sure	Variació de gens	No		Sí / yes	Perquè són minoritàries	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women
2020/12/1 2 9:07:05 p. m. CET	Sí / yes	No	No ho sé	No		Sí / yes	N'hi han molt poques	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Neuronal	Ambdós / both

2020/12/1 2 9:08:16 p. m. CET	Sí / yes	No	Variació de gens	No		Sí / yes	N'hi han poques	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Genètica	Dones / women
2020/12/1 2 9:09:18 p. m. CET	No	Sí / yes	Canvi de gen	No		Sí / yes	Són poques	No	Entre 2.000 i 5.000 / between 2000 and 5000	No	Locomotora / locomotive	Ambdós / both
2020/12/1 2 9:10:35 p. m. CET	Sí / yes	No	Variació d'algun gen	No		Sí / yes	Perquè n'hi n'han molt poques	No	Entre 5.000 i 7.000 / between 5000 and 7000	No	Genètica	Ambdós / both
2020/12/1 2 9:18:13 p. m. CET	Sí / yes	No	Variació d'algun gen	No		Sí / yes	Perquè n'hi n'han molt poques	No	Entre 5.000 i 7.000 / between 5000 and 7000	No	Genètica	Ambdós / both
2020/12/1 3 10:27:50 a. m. CET	Sí / yes	Sí / yes	Pels gens de cada persona	No		Sí / yes	N'hi han molt poques al món i no són conegudes	No	Entre 0 i 2.000 / between 0 and 2000	No	Locomotora / locomotive	Dones / women

Enllaç de l'Excel corresponent a les dades de la taula anterior:

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/10pNVN6rqUfOZEGLMz0hvm54rvCeyHDwLLgmYKlrvZk/edit?usp=sharing>

ANNEX VII. RESPOSTES INDIVIDUALS DE LES ENQUESTES DELS 44 FAMILIARS DE PACIENTS RETT

Marca de temps	Cuales fueron los primeros síntomas que manifestó vuestro hijo/hija/familiar? / What were the first symptoms that your son / daughter / relative manifested?	Cuanto tiempo esperaron antes de llevarlo al médico/especialista? / How long did you wait before you took him to the doctor / specialist?	Cuanto tiempo tardaron en diagnosticarle el Síndrome de Rett? / How long did it take until they realized he/she was suffering the Rett Syndrome?	Qué pruebas le hicieron? Con cual de ellas lograron detectar que se trataba de un caso del síndrome de Rett? / What tests did they do? With which of them they managed to detect that it was a case of Rett syndrome?	A cuantos especialistas tuvisteis que recorrer antes de que le diagnosticaran la enfermedad? / How many specialists did you have to visit before the disease was diagnosed?	Que tipo de especialista le diagnosticó la enfermedad? / What kind of specialist diagnosed your relative with the Rett syndrome?	Sabíais qué enfermedad era antes de que se la diagnosticaron? / Did you know what disease it was before it was diagnosed?	Creéis que la gente sabe de que se trata? O que se necesita más difusión? / Do you think people know what it is about? Or that more diffusion is needed?	Qué tipo de Síndrome de Rett padece? / What type of Rett Syndrome does he/she suffer?	En caso de que sea atípico, cuál de estos es? / If you answered atypical, which of variant is it about? If it's none of the options given, write its variant below, in the "altres" space.	Que tratamientos le estáis aplicando para mejorar su calidad de vida? / What treatments are you applying to improve his life quality?	Como reaccionasteis cuando sabíais de que se trataba? / How did you react when you knew what it was about?	Os ha ocasionado problemas económicos el hecho de pagar todos los tratamientos? / Has paying for all the treatments caused you financial problems?	El afectado/a, después de los tratamientos ha ido evolucionado: / The patient, after the treatments has evolved:
2020/07/21 11:24:09 p. m. CET	Demasiado tranquila, no interactuaba con su entorno	casi 3 meses	Más de un año	todos los exámenes de rutina: de sangre, orina, cariograma, cariotipo, resonancia, radiografías, y todos estaban normales. Para obtener el diagnóstico definitivo le realizamos un estudio genético en el Hospital Sant Joan de Déu Barcelona	5-6	Neurólogo	No		Síndrome de Rett atípico	Rett atípico de Novo	en estoy momento ninguno, pero cuando mas chica, equiniterapia, fonoaudiologica, terapia ocupacional,	Ganas de luchar / de seguir adelante	No	Positivamente
2020/07/21 11:25:03	No entendía, supuestamente no te quería hacer caso, era fundida y mañosa	menos de un año	6-8 meses	examen genetico, en hospital juan de dio de España	Más de 6	Neurólogo	No		Síndrome de Rett	desconocido	cariño, repeticion de lo aprendido amor	Ganas de luchar / de seguir adelante	No	Sigue igual que en un

p. m. CET									atípico					principio
2020/07/28 11:51:05 p. m. CET	Crisis convulsiva, perdida de la movilidad de las manos, perdida del habla, no manifestó la marcha para caminar	Menos de 1 semana	6-8 meses	encefalograma, resonancia magnetica , pero fue diagnosticada por neurologo	1-2	Neurólogo	No		Síndrome de Rett clásico		Kinesiólogo y terapia ocupacional	Nos sentó muy mal / depresiones	Si	Positivamente
2020/09/03 9:46:28 a. m. CET	Hipotonía muscular.falta de reacciones basicas al nacer	Al nacer	Más de un año	Tac,resonancia,electroencefalogramas,puncion lumbar,analíticas,estudio genetico	1-2	Pediatra	No	Es un síndrome conocido	Síndrome de Rett atípico	Variante de crisis de aparición temprana (variante Hanefeld)	Fisioterapia. Caballos	Desconcierto	Si	Negativamente
2020/09/03 9:49:23 a. m. CET	Retraso en su evolución.	Más de 1 año.	8-12 meses	En las visitas médicas periódicas evidenciaron que la clínica correspondía al Síndrome de Rett.	1-2	Neurólogo	No	Debería darse a conocer	Síndrome de Rett atípico	Variante de regresión infantil tardía	Medicación para las crisis epilépticas y estimulación	Ganas de luchar / de seguir adelante	No	Positivamente
2020/09/03 9:54:50 a. m. CET	El palmeo de manos y la hipotonía.	Ya estábamos en seguimiento por lento desarrollo psicomotriz.	Más de un año	Fondo de ojo, cariotipo y ARRAIS, RMN cerebral, análisis de síntomas, secuenciación de genes implicados en Rett (se detectó mutación en gen MECP2 implicado en Rett).	3-4	Neurólogo	No	Debería darse a conocer	Síndrome de Rett clásico		Medicación paliativa, fisioterapia, terapia para la comunicación, educación especial para estímulo cognitivo.	Proceso de duelo habitual.	Si	Positivamente
2020/09/03 10:22:48 a. m. CET	Vam veure que no gatejava, que no s'aguantava asseguda com els altres nens, ni interactuava com ells.	1 mes	3-6 meses	Prova genètica que va confirmar Síndrome de Rett.	Solo a 1	Neurólogo	No	Debería darse a conocer	Síndrome de Rett clásico		Fisoteràpia, musicoteràpia.	Desconcierto	No	Sigue igual que en un principio
2020/09/03 12:11:04 p. m. CET	Crisis a la semana de nacer, que no fueron detectades hasta los tres meses mediante un ecefalograma.	2-3 semanas	2-3 meses	No detectaron que era Síndrome de Rett hasta los 14 años cuando la vio la Dra Pineda en S JUAN de Dios	3-4	Neurólogo	No	Debería darse a conocer	Síndrome de Rett atípico	Variante de crisis de aparición temprana (variante Hanefeld)	Medicació	Desconcierto	No	Negativamente

2020/09/03 2:26:26 p. m. CET	La meva filla va tenir els primers símptomes al any i mig. Va començar a desconnectar la mirada, no volia les joguines que li agradaven i feia moviments estranys(donar tombs a la taula). Tambe va deixar de tenir un son bo i deixar de dormir	2-3 semanas	Más de un año	Li van fer moltes proves fins que vam anar a st joan de deu i li van fer analítica genetica. Nosaltres no vivim a Bcn i va costar molt que ens derivessin s Bcn	1-2	Neurólogo	No	Debería darse a conocer	Síndrome de Rett clásico		Va a una escola especial i fem moltes activitats extraescolars; piscina, equinoterapi, fisio, musicoterapi,...	Ganas de luchar / de seguir adelante	Si	Positivamente
2020/09/03 3:48:37 p. m. CET	No contacto visual	2-3 semanas	3-6 meses	Anilisis genético	1-2	Neurólogo	No	Debería darse a conocer	Síndrome de Rett clásico		Fisio , TMS , Osteopatía y nutrición	Ganas de luchar / de seguir adelante	No	Positivamente
2020/09/07 6:20:01 p. m. CET	problemas de motricidad	4-5 meses	Más de un año	Trabajamos todo el tema de motricidad, y con los controles de evaluación nos diagnosticaron síndrome de rett. No le hicieron pruebas	Solo a 1	En el centro de estimulación precoz	No	Debería darse a conocer	Síndrome de Rett clásico		NO necesita medicación. Intentamos estimularla con terapias, realizamos todas a las que pueda hacer	Es una mezcla del 3 y 4 punto	Si	Positivamente
2020/09/08 9:01:38 p. m. CET	ataques epilépticos	1 mes	Más de un año	Prueba genética	5-6	Neurólogo	No	Debería darse a conocer	Síndrome de Rett atípico	CDKL5	Medicación, educación especial, hipoterapia, terapia acuática, musicoterapia, comunicación tobii	Las tres últimas a la vez	No	Positivamente
2020/09/08 9:21:12 p. m. CET	Pérdida de habilidades y atención, desarrollo motor estancado.	1 mes	3-6 meses	Test genético	Solo a 1	Neurólogo	No	Debería darse a conocer	Síndrome de Rett clásico		Fisioterapia y antiepilépticos.	Nos sentó muy mal / depresiones	No	Sigue igual que en un principio
2020/09/14 2:52:00	no aumentaba el vocabulario	3/4 meses hasta la siguiente revisión	Más de un año	prueba específica genetica de MECP2	5-6	Neurólogo	No	Debería darse a	Síndrome de Rett		logopedia, terapia con perros, fisioterapia,	el día del diagnóstico muy duro, a partir de ahí	No	Positivamente

p. m. CET								conocer	clásico			alivio y saber el punto de partida		
2020/09/14 7:15:35 p. m. CET	Problemas motrices	Estábamos en control pediátrico	Más de un año / more than a year	No realizaron pruebas, en el centro de estimulación vieron el lavado de manos junto con otras características del Rett, perímetro pequeño encefálico y otros	Solo a 1 / just one	Del centro estimulación nos dirigieron al neurologo	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darme a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		No toma medicación, no tiene crisis. Trabajamos el máximo la estimulación	Es un cúmulo de todo en principio no crees lo que pasa, yo tube un principio de bajón pero después con ganas de trabajar		Positiva mente / positivel y
2020/09/15 8:33:40 a. m. CET	Retard en gatejar.	Entre 3 i 6 mesos	8-12 meses / 8-12 months	Per la clínica ; esterotípics, epilèpsia, broxisme, etc.	1-2	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darme a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett atípico / atypical Rett syndrome		Medicació per l'epilèpsia i estimulació.	Ganas de luchar / de seguir adelante / we wanted to keep going, to fight	No	Positiva mente / positivel y
2020/09/15 9:44:43 a. m. CET	La no evolucion en su desarrollo	1 mes / 1 month	Más de un año / more than a year	cla diagnosticaron por criterios clínicos	3-4	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darme a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		fisioterapia, hidroterapia, equinoterapia, musicoterapia, terapia asistida con perros, logopedia	Ganas de luchar / de seguir adelante / we wanted to keep going, to fight	Si / yes	Positiva mente / positivel y
2020/09/15 2:18:10	Anar molt lenta a fer qualsevol cosa q li toques per edat.	10 mesos	8-12 meses / 8-12 months	Algunes proves, el diagnostic es va fer observant la nena, la seva clinica s'ajustava a la S de Rett	3-4	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never	Debería darme a conocer	Síndrome de Rett atípico	Variante de crisis de aparición temprana (variante	Equinoterapia, piscina, fisio i la mes important, carinyoterapia	Ganas de luchar / de seguir adelante / we wanted	No	Sigue igual que en un principi

p. m. CET							heard about it before	er / people should get to know more about it	o / atypical Rett syndrome	Hanefeld) / Early-onset seizure variant		to keep going, to fight		o / it hasn't shown results
2020/09/15 2:31:28 p. m. CET	Ausencia del habla y expresión	Menos de 1 semana / less than a week	Más de un año / more than a year	Prueba sordomudos	1-2	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		sistema comunicacion Tobii	Desconcierto / bewilderment	Si / yes	Positivamente / positively
2020/09/15 2:51:00 p. m. CET	Semblava un retard maduratiu	la controlava el pediatre de zona, als 9-10 mesos de vida van començar les proves	Más de un año / more than a year	van fer varies proves, estudis genètics	3-4	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett atípico / atypical Rett syndrome	sd. Rett like, vol dir que es un Rett bo	teràpies varies a la escola	Ganas de luchar / de seguir adelante / we wanted to keep going, to fight	No	Positivamente / positively
2020/09/15 7:12:46 p. m. CET	Crisis epilèpticas	El mismo día	Más de un año / more than a year	Estudio cromosomas	Más de 6 / more than 6	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett atípico / atypical Rett syndrome	CDLk5	Anti epilèpticos	En principio nos hundimos, después lucha día a día	Si / yes	Negativamente / negatively

2020/09/15 7:41:56 p. m. CET	Crisis epilèpticas	Mismo día	Más de un año / more than a year	Análisis especiales cromosómicos	Más de 6 / more than 6	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett atípico / atypical Rett syndrome	CDLK5	Fármacos anti epilépticos	Primero te hundes, después no queda otra que luchar, además ahora le han diagnosticado lupus, que puede ser por una medicación	Si / yes	Negativamente / negatively
2020/09/16 11:54:22 a. m. CET	Nerviosismo y el estereotipo de ponerse las manos en la boca.	15 meses, hasta este momento, su desarrollo, diríamos fue normal	Menos de 1 mes / less than a month	La Dra. Judith Armstrong, lo certificó en un documento que poseemos en un 99% y la Dra. Mercé Pineda, en el mismo instante que entramos en su consulta en el Hospital de Sant de Deu, en Barcelona	3-4	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Terapias: Fisioterapia, masajes estimulantes y masajes en la zonas respiratorias. En verano efectúa hidroterapia	Nuestra hija fue diagnosticada con 30 años de edad, su estado era evidente, lo único que faltaba, era de alguna forma etiquetar su disminución. Nuestro día a día, no varió en nada	Si / yes	Positivamente / positively
2020/09/16 7:07:25 p. m. CET	Muy nerviosa y el estereotipo de ponerse las manos en la boca.	Unos 15 meses	1-2 meses / 1-2 months	Pruebas de analítica, y la Dra. Pineda nada más entrar, ya dijo que era Síndrome de RETT.	5-6	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Fisioterapia, masaje funcional, masaje pectoral y en verano hidroterapia	Indiferente, ya que nuestra hija la diagnosticaron con 31 años y era evidente el estado que tenía.	Si / yes	Sigue igual que en un principio / it hasn't shown results
2020/09/21 11:54:19	Decreased hand function, she donwt go, and donwt talk	2-3 semanas / 2-3 weeks	8-12 meses / 8-12 months	Genetic testing	3-4	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca /	Debería darse a	Síndrome de Rett		physiotherapy, Speech therapist	Ganas de luchar / de seguir adelante /	No	Positivamente / positively

a. m. CET							I had never heard about it before	conocer / people should get to know more about it	clásico / Classic Rett syndrome			we wanted to keep going, to fight		
2020/09/21 12:48:06 p. m. CET	She didn't crawl	2-3 semanas / 2-3 weeks	Más de un año / more than a year	ADL, MRI, hearing test, vision test, psychological evaluation, down syndrome blood test, MeCP2 blood test - led to diagnosis.	Más de 6 / more than 6	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Occupational therapy, physical therapy, hydrotherapy, speech therapy, music therapy, computer, walker, standing frame, leg braces, massage, medication, hypotherapy	Ganas de luchar / de seguir adelante / we wanted to keep going, to fight	Si / yes	Positivamente / positivel y
2020/09/21 12:49:15 p. m. CET	Late Development	6 months	Más de un año / more than a year	Trio Exome	Más de 6 / more than 6	Genetic	Sí / yes	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Physiotherapy, special school, speech therapy	Nos sentó muy mal / depresiones / we felt really bad	No	Positivamente / positivel y
2020/09/21 2:18:29 p. m. CET	Late development, didn't crawl, sit, stand	2-3 semanas / 2-3 weeks	Más de un año / more than a year	Many unrelated tests, until they perform a gene test	3-4	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Physiotherapy, communications specialist, hydrotherapy, eye-controlled computer	Nos sentó muy mal / depresiones / we felt really bad	Si / yes	Positivamente / positivel y

2020/09/21 3:52:31 p. m. CET	Retraso motriz	A los 9 meses de vida	Más de un año / more than a year	Prueba de sangre específico de rett	5-6	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Fisioterapia y fonaudiología	Nos sentó muy mal / depresiones / we felt really bad	Si / yes	Sigue igual que en un principio / it hasn't shown results
2020/09/21 4:26:08 p. m. CET	Hand wringing	It took over two years - she was initially diagnosed with Autism	Más de un año / more than a year	Tested for the mutation in MECP2	5-6	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Physical Therapy, hydrotherapy	Nos sentó muy mal / depresiones / we felt really bad	No	Sigue igual que en un principio / it hasn't shown results
2020/09/25 1:42:12 p. m. CET	Pérdida de atención, imposibilidad para gatear ni caminar...	Menos de 1 semana / less than a week	6-8 meses / 6-8 months	Prueba genética	3-4	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Terapias (fisio, logopedia, etc)	Nos sentó muy mal / depresiones / we felt really bad	Si / yes	Positivamente / positively
2020/09/25 2:41:38 p. m. CET	FALTA DE DESARROLLO MOTOR	MESES	Más de un año / more than a year	ANÁLISIS GENÉTICA	3-4	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		FISIO, HIDROTERAPIA, T.Ocupacional	Desconcierto / bewilderment	Si / yes	Positivamente / positively

								more about it						
2020/09/29 7:07:54 a. m. CET	Developmental delay	1 mes / 1 month	6-8 meses / 6-8 months	MRI, lumber puncture, eeg, genetic test	Solo a 1 / just one	Neurólogo / Neurologist	Sí / yes	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		physiotherapy, speech therapy, occupational therapy, hydrotherapy	Nos sentó muy mal / depresiones / we felt really bad	No	Positivamente / positively
2020/09/29 11:54:40 a. m. CET	Regression of fine and major motor skills	1 mes / 1 month	8-12 meses / 8-12 months	Geno markers	1-2	Pediatra / Pediatrician	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Es un síndrome que conocí / It is already a known syndrome	Síndrome de Rett atípico / atypical Rett syndrome	Síndrome de Rett congénito (variante Rolando) / Congenital Rett syndrome (Rolando variant)	Anavax trial and allied health	Desconcierto / bewilderment	Si / yes	Positivamente / positively
2020/10/01 5:16:00 p. m. CET	Un retraso psicomotriz	La llevamos tan pronto nos lo indicó el pediatra	Menos de 1 mes / less than a month	Análisis genético	Solo a 1 / just one	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Fisioterapia	Desconcierto / bewilderment	Si / yes	Sigue igual que en un principio / it hasn't shown results
2020/10/01 10:00:36 p. m. CET	No imitaba los movimientos ni los gestos	Menos de 1 semana / less than a week	Más de un año / more than a year	Pruebas genéticas	5-6	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett		Está en casa, hace gimnasia pasiva, musicoterapia	Nos sentó muy mal / depresiones / we felt really bad	No	Positivamente / positively

								get to know more about it	syndrome					
2020/10/02 7:35:11 p. m. CET	va deixar de parlar	2-3 semanas / 2-3 weeks	Más de un año / more than a year	li van fer resonancies cerebrals, scanner, analitiques de sang i orina, diferents proves neurologiques ... al sortir totes elles perfectes, sense cap alteració van deduir que podia ser un possible cas de síndrome de Rett	3-4	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darme a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett atípico / atypical Rett syndrome	fa molts anys que la van diagnosticar i no sé si és típic o atípic i quin d'ells pot ser. Ca ser una de les primeres nenes en ser diagnosticada a catalunya i evidentment a l'estat espanyol	en quan a medicació, uns antiepilèptics i fa equinoterapia i piscina amb la fisio per n perdre més movilitat	tranquilitat, molta tranquilitat de saber que el que li passava a la nostra filla tenia un nom i la seva regressió no era deguda a mals tractes per part de nosaltres com ens deia una psicòloga o com ens deia un pediatre que aquesta nena es mal criada i consentida o bé que un altre que era sorda.	No	Sigue igual que en un principio / it hasn't shown results
2020/10/04 11:52:29 a. m. CET	Stereotypical movements (rocking in her chair)	1 mes / 1 month	Más de un año / more than a year	DNA investigation	1-2	Pediatra / Pediatrician	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darme a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Special school where they know the syndrome; logopedie and kinesitherapy	Nos sentó muy mal / depresiones / we felt really bad	Si / yes	Sigue igual que en un principio / it hasn't shown results

2020/10/05 10:34:36 a. m. CET	Slow development, epileptic attacks	Menos de 1 semana / less than a week	2-3 meses / 2-3 months	Blood test. A combination of slow development, epileptic attacks and hand wringing.	Solo a 1 / just one	geneticus	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		different therapies	Nos sentó muy mal / depresiones / we felt really bad	No	Sigue igual que en un principio / it hasn't shown results
2020/10/05 1:01:06 p. m. CET	Crisis epilépticas	Mismo día	Más de un año / more than a year	Análisis especiales cromosómicos	Más de 6 / more than 6	Neurólogo / Neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett atípico / atypical Rett syndrome	CDLK5	Fármacos anti epilépticos	Primero te hundes, después no queda otra que luchar, además ahora le han diagnosticado lupus, que puede ser por una medicación	Si / yes	Negativamente / negatively
2020/10/06 2:34:57 p. m. CET	She was late in quite everything and very 'easy' (we have an older son so we could compare). Her handmovements were very strange when she was very young (a few months). And since the day she was born she couldn't drink in a 'normal' way (breastmilk and bottles). She did a very strange thing with her tongue.	When she was a year i asked for kinesitherapy because i didn't wanted to believe longer that our daughter was just later in her development.	Más de un año / more than a year	Brainscan, blood tests, kinesitherapy, going several times to a pediatric, going to a neurologist,... After all they did a genetic test when she was 2 years old. Three months after that we knew it was Rett Syndrome.	5-6	geneticist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		kinesitherapy, speech therapy (she has a computer with eye control)	First we collapsed (for about two days), then we wanted to fight and do the best we can for her and her brother.	No	Positivamente / positively

2020/ 10/08 7:52:14 a. m. CET	She had no head and body control.	7 months	Más de un año / more than a year	DNA research	1-2	Pediatra / Pediatrician	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Physiotherapy, Hippotherapy	Nos sentó muy mal / depresiones / we felt really bad	No	Positivamente / positively
2020/ 11/10 12:23:01 a. m. CET	motor difficulties an loss of speech	next control appointment	Más de un año / more than a year	Genetic test	3-4	first our pediatrician and later the neurologist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		Physiotherapy, hippotherapy, psychomotor	Nos sentó muy mal / depresiones / we felt really bad	No	Positivamente / positively
2020/ 11/17 11:17:34 a. m. CET	hand stereotopies and basic autism symptoms like lack of eye contact	3-6 month (she was about 24 month old)	6-8 meses / 6-8 months	First my daughter diagnosed as autism soon after the geneticist detect rett syndrome as clinically, genetic tests prove the diagnosis.	5-6	pediatric Geneticist	No había sentido hablar de ella nunca / I had never heard about it before	Debería darse a conocer / people should get to know more about it	Síndrome de Rett clásico / Classic Rett syndrome		PT and complementary therapies	Ganas de luchar / de seguir adelante / we wanted to keep going, to fight	Si / yes	Positivamente / positively

Enllaç de l'Excel corresponent a les dades de la taula superior:

https://docs.google.com/spreadsheets/d/1bcqtArlc7Q_1aXAEc_QEYKE_eCwEtniUu1h9Ebklc/edit?usp=sharing

ANNEX VIII. ENTREVISTES DE LES 31 FAMÍLIES RETT

Marca de temps	Nombre de el/la paciente / Name of the patient	Edad / age	¿Que clase de síndrome de Rett padece? (clasico o atípico, en caso de atípico concretar de que variante se trata). / Which kind of Rett syndrome does he/she suffer? (classic or atypical, in case it is atypical you should concrete which variant is it)	Nombre de UNA de las terapias o tratamientos aplicados / name of ONE of the therapies or treatments submitted	¿Durante cuanto tiempo le aplicaron la terapia/tratamiento? / How long did the therapy/treatment last?	Especifiquen la frecuencia con la que se la aplicaban (horas por semana, en distintas o en una misma sesión...) / Specify the frequency with which it was applied (hours per week, in different or in the same session ...)	¿Por qué escogieron esta terapia y no otra? / Why did you choose this therapy and not another one?	¿Qué síntomas esperabas que mejoraran? ¿Que resultados esperabas obtener antes de empezarla? / What symptoms did you hope would improve? What results did you expect to obtain before starting it?	Finalmente, ¿los resultados fueron positivos, negativos o no visteis resultados? (¿en caso que fueran positivos, qué mejoró? / ¿en caso que fueran negativos, qué empeoró) / Finally, the results were positive, negative or you didn't see any results? (if they were positive, what got better? / if they were negative, what got worse)	Valoralas del 1 al 10, siendo 0 una pérdida de tiempo y 10 muy eficaz. / Rate it from 1 to 10, with 0 being a waste of time and 10 very effective.
2020/09/14 6:26:25 p. m. CET	Renata Ramirez Aránguiz	9	clasico, pero no estoy segura	dieta cetogenica / terapia abba	desde 2016 a la fecha / 2018-2019	en la dieta, es todos los días / abba era una vez a la semana x 90 minutos	la dieta fue por su epilepsia refractaria y porque se pensaba que tenia glut1 / la t.abba fue porque nos la recomendaron conocidos, pero no sirvio de mucho creo yo	con la dieta, que no tuviera mas crisis y dejar los antiepilépticos, no logrado a la fecha / con abba que pudiera conectarse mas, ver una forma que ella pudiera expresarse, tampoco logrado.	en la dieta lo positivo es que puedo estar mas tranquila que un status convulsivo es mas difícil que le de - lo negativo es que es muy restrictiva esta dieta y ella pasa con hambre - la terapia abba, lo positivo es sentimos menos culpable como padres de que en algo estábamos haciendo para ayudarla - lo negativo, lo caro que es, para no obtener resultados.	4

2020/09/15 4:30:59 a. m. CET	Jasmin	23	Atípico	Terapia ocupacional, Fonoaudiologica y cuando chica equinoterapia.	Equinoterapia durante 4 años, las otras terapias cada cierto tiempo	(alrededor de 10 secciones) 3 veces al año	Eran las terapias que decían que hacían a las niñas con Rett en España	El habla, la concentración, que ella siguiera utilizando sus manos. Seguir estimulando lo aprendido.	Positivos, hasta el día de hoy ella todavía camina sola, utiliza sus manos con propósito, tiene poco pero conserva lenguaje	10
2020/09/15 5:48:06 p. m. CET	Teresa Juárez Ainoza	31	Clásico X158	Acuaterapia - Hipoterapia - Musicoterapia - multisensorial - Físio - Terapia perros - Orofacial	Algunas semanales otras quincenales	Entre 45 - 60 minutos	Intentamos realizar cualquier terapia que pueda ayudar a su calidad de vida	Todos y ninguno	Positivos	9
2020/09/15 7:49:03 p. m. CET	Ana	22	CDLK5	Fármacos anti epilépticos	Desde que tenía mes y medio de vida	A diario	Era la única opción	Esperaba que mejoraran las crisis	Negativos, tanto fármaco ha terminado en lupus	10
2020/09/16 10:25:41 a. m. CET	Nerea Molina Ortiz	12	Clásico	Masaje fisiorespiratorio	El curso pasado en la escuela	2 veces por semana	Es muy necesaria	Ayuda con la respiración y mucosidad	Sí	9
2020/09/19 12:22:00 a. m. CET	Ana María	46	Clásico	Fisioterapia	41 años, varias terapias.	Cada terapia de 1 hora de duración	Escogimos todas las terapias que nos decían que le irían bien.	Mantener que no perdiera lo que hacía en aquellos momentos.	Ni lo uno ni lo otro, perdió unas y mejoramos otras.	10
2020/09/21 12:00:08 p. m. CET	shira chizkiyau	4.5	rett Classic	physiotherapy	two years	all week twice , for hour	because she donwt walk and it's was very imporent	I wanted that she start walking	Results was positive she walking today by herself	10
2020/09/21 12:55:59 p. m. CET	Rina	17	Classical	hypotherapy	3 years	Once a week for half an hour	Rina's scoliosis was worsening and if we operated at the time, she would have needed multiple surgeries as she grew. The therapy slowed the curving until she was old enough not to need more than one surgery.	See above	See above	8

2020/09/25 1:28:58 p. m. CET	M. Carmen	14	MCP2	Fisioteràpia	Desde los 5 años aun sigue	3 veces a la semana 45m cada terapia	Es esencial... Padece escoliosis	Que la escoliosis no avance	Ni positivos ni negativos.... Es un mantenimiento.	9
2020/09/25 1:45:07 p. m. CET	Lara Sierra Corón	8	Rett clasico	Hidroteràpia	Desde los 2 años y aún sigue	1 hora semanal	Es una más de las que tiene	Movilidad y ejercicio muscular	Positivos	7
2020/09/29 11:48:08 a. m. CET	Ruby Haynes	14	Atypical	Physiotherapy	Annually as per our ndis plan	2.5	For movement	Hopefully walking again	Positive	9
2020/10/04 11:48:19 a. m. CET		3	Typical	3	1year	2 hours a week	They knew rett syndrome so that's why i chose the current therapy	Had no expectations, just want to give her every chance of maintaining her skills	Just the same as before	7
2020/10/05 1:01:05 p. m. CET	Ana	22	CDLK5	Fàrmacos anti epilèpticos	Desde que tenia mes y medio de vida	A diario	Era la única opción	Esperaba que mejoraran las crisis	Negativos,tanto fármaco ha terminado en lupus	10
2020/11/01 4:45:38 p. m. CET	Magdalena galaz quilodran	9	Clasico	Ocupacional	2 años	1 hora y media por semana con profesional y todos los dias una hora en casa	Era la terapia mas accesible enese momento	Que no avanzara la pérdida de habilidades	Si positivos, creo que serian mejor si pudieran ser mas horas en el dia, pero si se notan cambios favorables.	10
2020/11/02 8:32:05 p. m. CET	Carla	4.5	classical	hipoteràpia	10 meses	1 vez por semana	ella ama los caballos, se pone contenta cuando puede andar a caballo, efecto positivo a la columna vertebral, efecto positivo a su humor, efecto fisioterapèutico	que recibe impulsos para "ir", ya que no sabe caminar sola; prevenir la escoliosis, ademas se detiene con los estereotipados movimientos de la mano	Hasta ahora positivos; porque siempre esta muy contenta, y hizo progresos en la caminata independiente (pero es dificil de concluir que el progreso es por la hipoteràpia).	6
2020/11/08 9:32:53 a. m. CET	Aida Ruiz Oller	35	Tipic	Equinoteràpia	1 any	Setmanal	Per la mobilitat de les caderes, per l'equilibri	Que no tingues tanta rigidesa muscular	Els resultats no son viables, pero crec que malgrat no ser-ho li va be	8
2020/11/09 7:06:43 a. m. CET	Lara	8	Rett clásico	Fisioteràpia	6 años	4 horas semanales repartidas en 1	Porque creemos que si no se trabaja la	Esperábamos que aprendiera a caminar o	Si hemos visto resultados positivos. Lara	8

						hora por sesión en días diferentes.	parte motora a lo largo de sus vidas, el deterioro físico es muy rápido (cifosis, escoliosis, etc).	deambular, mejorar su equilibrio y retrasar la escoliosis que en estas niñas suele aparecer prematuramente.	solo permanecía sentada de bebé. Ahora camina con apoyo y su columna vertebral y cadera, por ahora, están bien.	
2020/11/09 8:17:23 a. m. CET	Esther	6	Clásico pero leve	Logopedia, fisioterapia	Desde su diagnóstico con 18 meses	1 sesión a la semana de 45min cada una de forma privada, y las q reciba en su colegio público de educación especial cuando lleguen los profesionales prometidos	Recomendada por los especialistas	Que hablara y que se agachara	Con la logopedia no vemos resultados. Con la fisioterapia algo	10
2020/11/09 8:19:44 a. m. CET	Lara	8	Clásico	Logopedia	5 años	4 horas semanales	Es muy apropiada para el Rett	Fortaleces músculos faciales y mejorar la comunicación	Resultados positivos y aumento de la interactividad e intercomunicación	9
2020/11/09 8:59:21 a. m. CET	Zuriñe Azcona Cacho	4	Clasico	Toxina botulinica junto con fisioterapia	12 dias post tratamiento y fisioterapia 3 dias por semana	Inyectable cada 6 meses	Junto con fisioterapia para favorecer la elasticidad de los músculos de las piernas	Mayor elasticidad en la musculatura	Positivos	8
2020/11/09 9:01:34 a. m. CET	Aída Checa Rosello	35	Clasico	Hipoterapia fisio natación, terapia logopedia	Leva más de 20 años	1 hora semanal	Son esenciales	El día a día	Positivo	10
2020/11/09 9:04:18 a. m. CET	Alba	18	Clásico	Musicoterapia	3 años	1 hora por semana	Le encanta la música y danza	Su atención y equilibrio. Además de que es una clase que ella disfruta muchísimo.	Positivo. Fija más la atención y sale muy relajada de esta terapia.	10
2020/11/09 9:18:37 a. m. CET	Ainhoa Gil López	8	Clásico	Fisioterapia	2 horas	Semanales	Porque a nivel motor pierden mucho	Que mantenga el caminar, el movimiento de subir escaleras..	Positivo	7

2020/11/09 9:20:30 a. m. CET	Ana Sánchez Pérez	26	Clásico	Fisioterapia	Desde los 5 años	Tres cuartos de hora dos veces por semana	Me la recomendó el médico	Esperaba en todo momento que se parara el deterioro	Positivos,el deterioro no fué tan rápido	10
2020/11/09 10:35:40 a. m. CET	Marta Gimeno Macipe	4	Clasico	Comunicación con Irisbond	1 año pera actualmente sigue	1 hora a la semana	Porque Marta no habla y es un método de Comunicación Alternativa	Intención comunicativa	Positivos	8
2020/11/09 4:25:32 p. m. CET	María (recién diagnosticada)	11	Atípico	Logopedia , terapia ocupacional , fisioterapia , piscina y mucho mucho AMOR	Desde los dos añoS y medio	45 minutos por sección , dos veces a la semana cada uno amor las 24 h del día	Consejo de los especialistas	La comunicación	Va mejorando	10
2020/11/09 5:54:16 p. m. CET	África	5	Clásico	Fisioterapia	3 horas por semana	3 horas por semana en distintas sesiones	Es una de ellas. Hace más terapias	Ella va cogiendo más fuerza. Finalidad que camine	De momento son positivos	10
2020/11/09 6:07:47 p. m. CET	Jezabel	14	La neurologa dice que es un poco atípico por la complexion edad y comportamiento de la niña	Fisioterapia	En el cole y en casa desde los 5 años	Casi Todos los días 1hora o 45 min	Para mí parecer era la que más falta la hace reforzar	Un poco de estabilidad , refuerzo de musculatura, corrección pie supino	Poco a poco positivo	9
2020/11/09 6:59:30 p. m. CET	Charlotte Truss	36	Classic	Swimming	Until Coronavirus stopped it	One hour twice per week	She loves it, it's great physiotherapy, she's good at it.	I hoped it would improve general stiffness and walking.	The results are very positive although it makes her very tired	8
2020/11/10 12:30:32 a. m. CET		6	classic	Physiotherapy	4 years	1-2 hours per week	because of bad motor skills	learn to walk, climb stairs, prevent Scoliosis	she can walk by herself and climb the stairs with help, Scoliosis did not aggravate	9
2020/11/17 11:06:22 a. m. CET	Rana Ela Temiz	11	Classic (Mutation:C.210DelG)	there is no recommended treatment but PT, AAC and other complementary therapies	Still continues	2 hours per week for PT and 4 hours per wvek for complementary therapies	we chose with therapists and professionals and decide togetger the type and frequency of therapy	Rett syndrome is not a treatable illnes. so, preserving the status quo is more important than improving. Prevention of scoliosis is our top priority today.	again, preserving the status quo is more important than improving. but we see some improvements ofcourse. increased level of cognition and body awareness is the	9

									most improving areas.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------------------	--

Enllaç de l'Excel amb les dades corresponents a la taula superior: <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1PAEb5-EHQeLzsLVOH4aizxcBmaxN9JU1cjHpNTdPUg/edit?usp=sharing>

ANNEX IX. RECURSOS DE SUPORT PROPORCIONATS PER LA DOCTORA JUDITH ARMSTRONG

Els següents enllaços contenen alguns dels documents proporcionats per la doctora Judith Armstrong. Aquests complementen algunes de les parts del treball i il·lustren els mètodes de detecció de la síndrome, a través dels passos seguits (els quals no són mostrats al treball).

- L'efecte dels neurotransmissors als cervells Rett:
https://drive.google.com/file/d/1ZmqBlxUsKVNinRPz_mJPZpzw0_-28Kuz/view?usp=sharing
- Diagnòstics de pacients Rett (pas a pas):
<https://drive.google.com/file/d/1OzXSZGGJwXVfVkhZpr6gm7-l-YFQonp/view?usp=sharing>
- Teràpies Rett (informació complementària): https://drive.google.com/file/d/1w_dilUS-CNcqyNQP3qldEjczB77IMrTr/view?usp=sharing