



Evolución funcional de un caso de síndrome de Rett atípico en un instituto de rehabilitación del Perú

Functional evolution of a case of atypical Rett syndrome in a Peruvian rehabilitation institute

Gloria E. Higginson Burgos^{1,a}, María A. Méndez Campos^{1,a}

¹ Instituto Nacional de Rehabilitación «Dra. Adriana Rebaza Flores» AMISTAD PERÚ-JAPÓN, Chorrillos, Perú.

^a Médico cirujano especialista en Medicina de Rehabilitación.

Correspondencia

Gloria Esperanza Higginson Burgos
gloriahigginson@gmail.com

Recibido: 13/05/2024

Arbitrado por pares

Aprobado: 04/12/2024

Citar como: Higginson Burgos GE, Méndez Campos MA. Evolución funcional de un caso de síndrome de Rett atípico en un instituto de rehabilitación del Perú. *Acta Med Peru.* 2024;41(4):298-306. doi: 10.35663/amp.2024.414.2960.

Este es un artículo Open Access publicado bajo la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (CC-BY 4.0)



RESUMEN

El síndrome de Rett atípico es un trastorno genético causado por mutaciones del gen *FOXP1* caracterizado por un subconjunto de síntomas que incluyen fenotipos con regresión psicomotora, desaceleración del crecimiento, microcefalia, convulsiones, movimientos estereotipados, entre otros, estos generan múltiples complicaciones funcionales en el neurodesarrollo del niño. En esta oportunidad se reporta la evolución funcional de un caso de síndrome de Rett atípico en el Instituto Nacional de Rehabilitación del Perú. La identificación de las alteraciones clínico-funcionales del neurodesarrollo del RTT atípico se hace mediante herramientas cuantitativas como la prueba GMFM la prueba GMFCS y las cualitativas como el CIF, los cuales facilitaron la evaluación de las alteraciones desde su ingreso.

Palabras clave: Síndrome de Rett; Trastorno del neurodesarrollo; Rehabilitación; Evaluación de la discapacidad (Fuente: DECS-BIREME).

ABSTRACT

The atypical Rett syndrome is a genetic disorder caused by mutations in the *FOXP1* gene, and it is characterized by a subset of symptoms including phenotypes with psychomotor regression, growth deceleration, microcephaly, seizures, and stereotyped movements, amongst other, which generate multiple functional complications in children neurodevelopment. We report the functional progression of a case of atypical Rett syndrome at the Peruvian National Rehabilitation Institute. The identification of clinical-functional alterations in the neurodevelopment of atypical RTT is achieved with the use of quantitative tools such as the GMFM Test, GMFCS Test, and qualitative tools such as CIF, which facilitated the evaluation of the alterations in this patient since his admission.

Keywords: Rett syndrome; Neurodevelopmental disorders; Rehabilitation; Disability evaluation (Source: DECS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Rett (RTT) es un trastorno del neurodesarrollo presente a nivel mundial en diversas etnias ^[1], su prevalencia es 1:10 000 a 1:15 000 en el sexo femenino y 1:100 000 en el sexo masculino ^[2]. El RTT presenta en su evolución clínica una aparente adquisición de habilidades la cual se va perdiendo parcial o globalmente en el proceso del desarrollo. Se clasifica en típica y atípica. Se ha informado que el 90% de los casos notificados de RTT heredan mutaciones del gen de la proteína de unión a metil-CpG 2 (*MECP2*), estas mutaciones se han asociado con alteraciones en el desarrollo de neuronas y conexiones axodendríticas ^[3].

La variante atípica causado por mutaciones del gen *FOXP1* presenta cuerpo calloso hipoplásico, mielinización retrasada, entre otras alteraciones neurológicas, condicionando un subconjunto de síntomas que incluyen fenotipos con regresión psicomotora, comportamiento autista, desaceleración del crecimiento, microcefalia, convulsiones y movimientos estereotipados, las cuales conllevan a complicaciones funcionales en el neurodesarrollo del niño ^[4].

El diagnóstico basado en la clínica lo clasifica en típico o atípico, considerando un subconjunto de síntomas que incluyen fenotipos desde los más leves a los más graves; se describen cuatro etapas en el curso del RTT ^[5-7]: (1) inicio prematuro, entre los 6 y los 18 meses de vida, con disminución del contacto visual y una pérdida de interés por los juguetes, retrasos en capacidades motoras como gatear o sentarse. (2) Destrucción acelerada: entre 1 y los 4 años y tiene una duración de semanas o meses, con pérdida o regresión de las habilidades manuales y de la comunicación hablada; desaceleración en el crecimiento del perímetro craneal; disminución de la interacción social; movimientos estereotipados de las manos y trastornos digestivos y del sueño (apnea, llanto y gritos inmotivados). (3) Pseudostacionaria, comienza entre los 2 y los 10 años y puede durar varios años, predominan la apraxia, los problemas motores y las convulsiones, mejora el comportamiento, el estado de alerta, la comunicación, la atención y el interés en el entorno, disminuyen el llanto y las características del autismo. (4) Deterioro motor tardío: puede

durar años o décadas, presentan movilidad reducida, debilidad muscular, espasticidad, distonía, escoliosis y, en ocasiones, se pierde la deambulación, disminuyen los movimientos estereotipados de las manos y mejora la iniciativa ideomotriz ^[5].

La confirmación diagnóstica de RTT se realiza mediante la secuenciación del gen y el análisis de deleciones o duplicaciones, teniendo en cuenta que no se han identificado mutaciones del gen *MECP2* en el 3-5% de los pacientes con criterios clínicos de RTT típico y en el 50-70% de los casos atípicos ^[8]. Sin embargo, se han reconocido múltiples variantes atípicas con peculiaridades en su presentación y evolución ^[9] que los hacen únicos. Es por ello que el objetivo de este reporte es describir la evolución funcional de un caso de síndrome de Rett atípico en un instituto de rehabilitación del Perú. Para el presente reporte se obtuvo consentimiento informado de la madre.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 2 años 9 meses, acude al Servicio de Desarrollo Psicomotor del Instituto Nacional de Rehabilitación «Dra. Adriana Rebaza Flores» Amistad Perú- Japón (INR) derivada de otra institución con el diagnóstico de RTT, presencia de retraso en el neurodesarrollo, microcefalia y epilepsia. Como antecedentes, en el proceso de embarazo la madre cursó con preeclamsia, síndrome HELLP, retardo de crecimiento intrauterino (desde las 26 semanas), parto distócico (cesárea), recién nacido pretérmino (34 semanas), Apgar de 8 al minuto y 9 a los 5 min, con alta a los 18 días por uso de sonda nasogástrica debido a dificultad en la succión. En la historia familiar se refiere antecedentes patológicos de encefalopatía de origen materno y epilepsia de origen paterno. De acuerdo con la anamnesis proporcionada por la madre, a los 3 meses de edad tuvo pobre control cefálico, cuya pérdida fue progresiva hasta los 6 meses, presentando a esta edad tono incrementado y persistencia de actividad refleja primaria, ello interfirió con la coordinación visomotriz y cambios posturales, lo cual conllevó a sospecha del diagnóstico de parálisis cerebral.

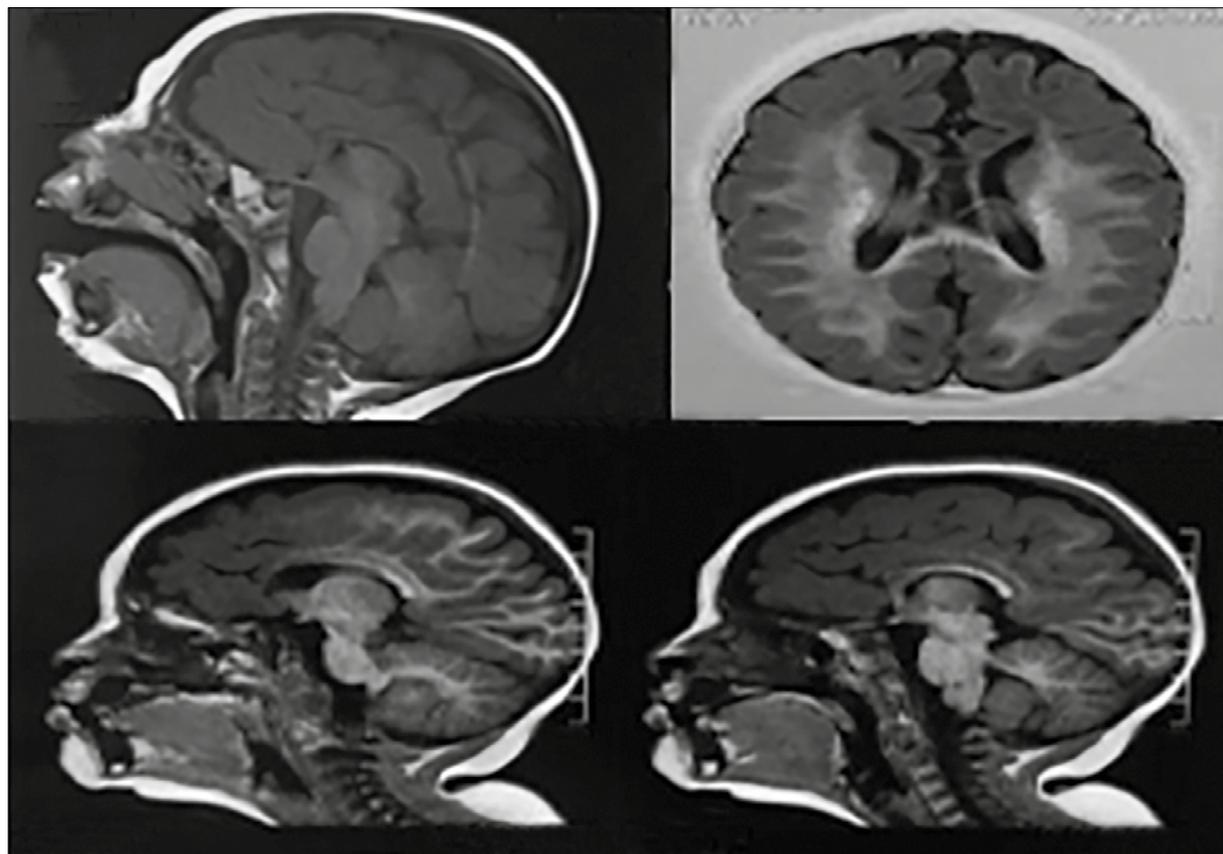


Figura 1. Evolución neurológica a través de resonancia magnética (RM) de encéfalo. Cuadros superiores: a los 7 meses de edad, se observa Disgenesia del cuerpo calloso con morfología alterada de los ventrículos laterales. Cuadros Inferiores: al año y 7 meses de edad, se realiza una nueva RM y se agrega signos de retraso de la mielinización cerebral al diagnóstico neuro-imagenológico previo.

Debido a que este síndrome es multisistémico, la paciente cuenta con las siguientes evaluaciones multidisciplinarias y exámenes auxiliares:

Evaluación neurológica

El 02 de febrero del 2021 a los 7 meses de edad se evidencia en la resonancia magnética de encéfalo (RM) disgenesia del cuerpo calloso con morfología alterada de los ventrículos laterales. El 22 de febrero del 2022, contando con 1 año 7 meses de edad, se realiza otra RM y se agrega al diagnóstico signos de retraso de la mielinización cerebral (Figura 1). En posteriores evaluaciones clínicas aparecen convulsiones tónicas asimétricas del lado izquierdo, irritabilidad y llanto, indicándose tratamiento de ácido valproico; a los 2 años de edad se le adiciona levetiracetam. Se registra última convulsión en noviembre del 2023, a la edad de 3 años 4 meses.

Evaluación radiológica

El 16 de marzo del 2021, con 8 meses de edad, se realiza examen radiológico esquelético, y se evidencia índice acetabular bilateral incrementado (30° derecho, 32° izquierdo); a los 3 años 2 meses

(25 de octubre 2023) se verifica signos de severa displasia de cadera con ángulo acetabular (26,6° derecho, 25,1° izquierdo, líneas de Shenton discontinuas; a los 3 años 8 meses de edad (26 de marzo del 2024) se reporta índice acetabular (24,4° derecho, 21,3° izquierdo), lo cual puede estar asociada al uso de dispositivo ortopédico (almohadilla de Fredjka), bipedestador y a la fisioterapia (Figura 2). Las referencias de los valores límites normales del índice acetabular se basan en (Tonnis y Brunken 1968).

Evaluación oftalmológica

El 04 de marzo del 2021, a los 7 meses de edad, se detecta falta de seguimiento visual, astigmatismo, miopía y palidez leve del nervio óptico en ambos ojos, se indica uso de lentes permanentes. El 30 de marzo del 2023 a los 2 años y 8 meses de edad, se realiza la prueba de potenciales evocados visuales, con resultado normal.

Evaluación gastroenterológica

El 08 de marzo del 2023, a los 2 años 7 meses, se realiza estudio de gammagrafía de tránsito esofágico, hallándose el tránsito esofágico lento y vaciamiento gástrico retardado.

Evaluación genética

El 25 de mayo del 2022, a la edad de 1 año 9 meses, se realiza análisis cromosómico por micromatrices (*Chromosomal microarray analysis*) Cyto Scan 750 K (550 000 sondas no polimórficas y aproximadamente 200 000 sondas SNP), con un resultado de arr [GRCh38] 14q12(26,785,002_31,982,263)x1, lo cual indica una variante en el número de copias (CNV, del inglés *copy number variation*) patogénica, en pérdida, en el cromosoma 14, que compromete 28 genes. La pérdida de la región mencionada compromete al gen *FOXP1*.

Evaluación físico funcional

El 26 de abril 2023, con 2 años 9 meses, a su ingreso al INR, se evidencia microcefalia con la contrastación del carnet de crecimiento (Figura 3). Asimismo, se encuentra alteración del componente vestibular con tono muscular irregular, ante cambios posturales, reflejos osteotendinosos incrementados, clonus

bilateral, hipersensibilidad auditiva y táctil, tendencia a mantener los miembros superiores en flexión, pie en equino bilateral, presencia de movimientos estereotipados de manos, tiene iniciativa ideomotriz, sigue los objetos con la vista, aproximación a la línea media de manera incoordinada, equilibrio corporal alterado en todas las posturas solo mantiene el decúbito lateral con facilitación (Figura 4 - Inicio). Alimentación con licuados y biberón, a nivel socioadaptativo es adecuada con el examinador.

Se aplicó la prueba de clasificación de la función motora gruesa (GMFCS) alcanzando la paciente el Nivel V; con el clasificador Internacional de Funciones y Salud se evaluó las actividades funcionales y se utilizó la prueba Gross Motor Function Measure (GMFM) obteniendo 8,15%, como se muestra en la Tabla 1.

Para validar la evolución de la paciente se realizó una evaluación a los 3 años 8 meses, los cambios observados fueron: tono disminuido y persistencia del componente

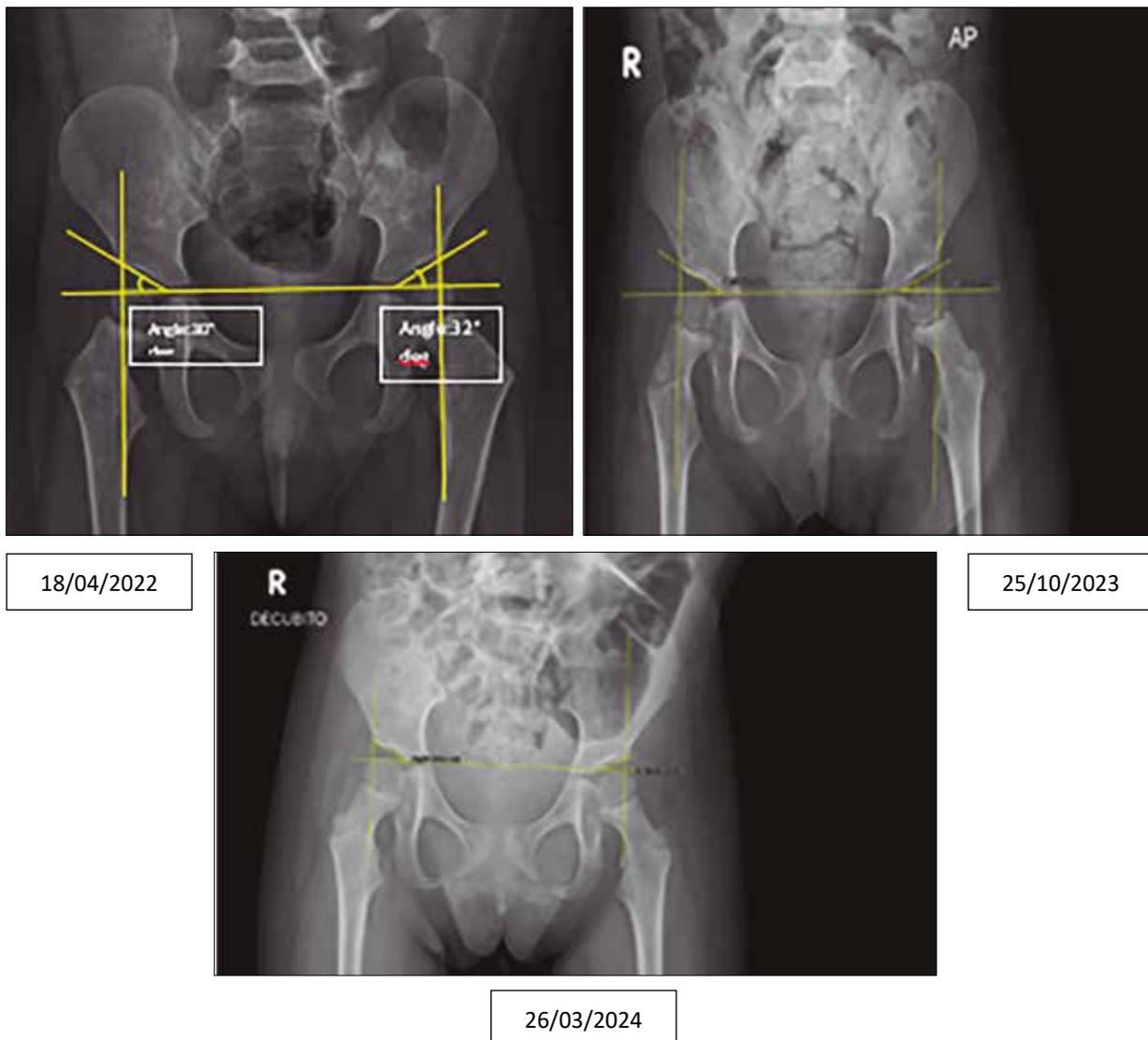


Figura 2. Evolución radiológica de cadera

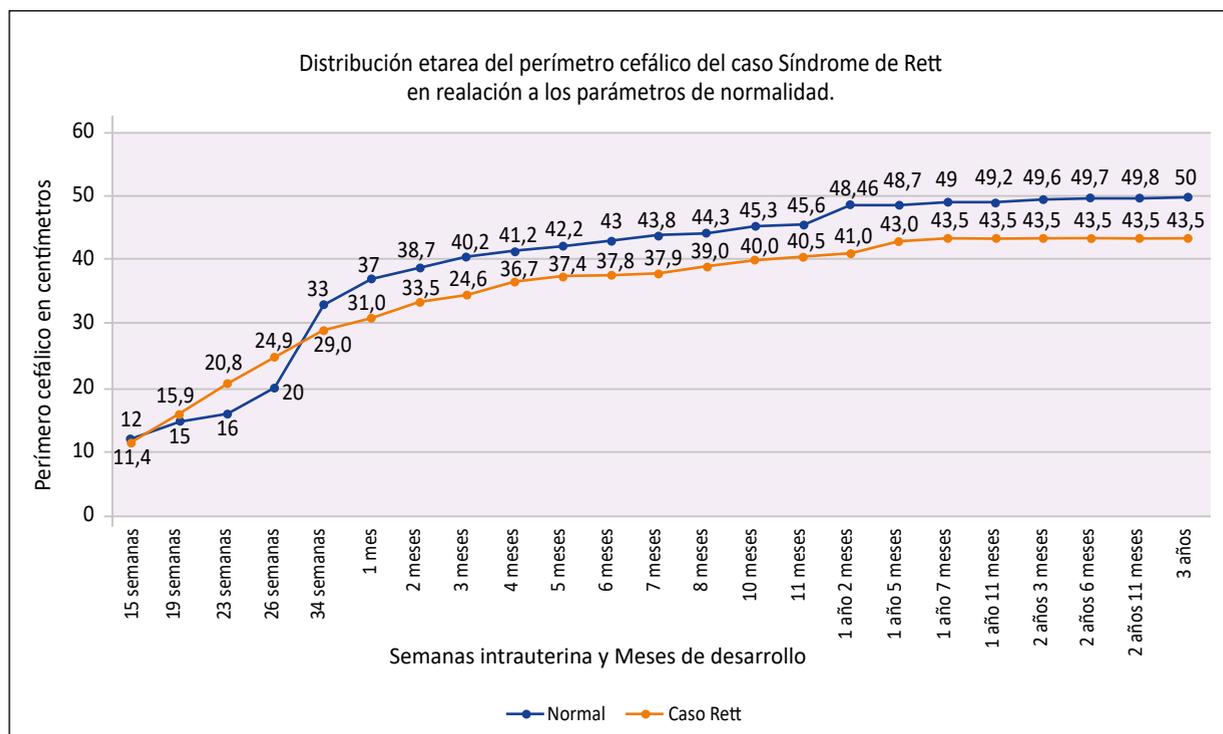


Figura 3. Distribución etarea del perímetro cefálico del caso Síndrome de Rett en relación a los parámetros de normalidad.

vestibular, sin actividad refleja primaria lo que ha facilitado la aproximación de manos a la línea media y posición sedente (Figura 4), ubicándose con el GMFCS en el Nivel IV y con la prueba GMFM alcanza el 25,8%, también presenta variaciones en las actividades funcionales según criterio CIF como se aprecia en la Tabla 1.

La intervención terapéutica utilizada contó con un equipo transdisciplinario integrado por médico especialista en rehabilitación, terapeutas físicos, ocupacionales, psicólogos, así como técnicos en biomecánica. El programa de terapia física consistió en facilitación de reacciones de enderezamiento y equilibrio para favorecer posturas intermedias hasta la posición bípeda con tablero de bipedestación, se realizó activación de cintura escapular con aproximación de miembros superiores y mano a la línea media. Se controla el tono muscular para prevenir contracturas y deformidades en MMSS y MMII, observándose avances (Figura 4 - Evolución).

En el programa de terapia ocupacional se realizó entrenamiento de la masticación y deglución, control de sialorrea, la activación de la función visual, además de la aproximación y prensión. Con relación a las ayudas biomecánicas para la prevención de mayor alteración ortopédica en caderas, rodillas y pies, se utilizó férula de abducción para la cadera y férulas extensoras de rodillas para la bipedestación asistida.

DISCUSIÓN

El caso presentado tiene características clínicas que la definen como una variante atípica, al cumplir los parámetros clínicos se verifican dos criterios de diagnóstico mayores (alteraciones de la marcha: ausencia de la habilidad y movimientos estereotipados de las manos) y seis criterios menores (patrón de sueño alterado, tono muscular anormal, retraso en el crecimiento, manos y pies pequeños, bruxismo, intensa comunicación con ojos y conductas de señalización con la vista: *eye-pointing*), estos criterios fueron tomados del Consorcio Rett Search 2010 [7].

La paciente ingresó en la etapa II del RTT presentando signos de regresión y deterioro rápido, microcefalia posnatal (Figura 3), irritabilidad y alteraciones del sueño. En la última evaluación realizada a los 3 años y 8 meses, se encuentra en la etapa III, observándose una mejoría en su conducta adaptativa y motora gruesa en posición sedente, el llanto no es tan frecuente, se mantiene más alerta y está atenta a los estímulos verbales, incrementando el interés en el entorno, características clínicas mencionadas en estudios de este síndrome [5,8,9].

La evaluación del RTT es compleja, lo que puede ocasionar diagnósticos erróneos. Es por ello que con el estudio genético realizado al año y 9 meses se confirmó el diagnóstico de síndrome de Rett atípico, pues se halló una variante en el número de copias patogénica en pérdida en el cromosoma 14 q12, que compromete al gen FOXP1, que es su forma más grave y que se

Tabla 1. Resumen de las evaluaciones del Clasificador Internacional de la Función de la discapacidad y de la Salud CIF y prueba Gross Motor Function Measure (GMFM-SP)

GMFCS*		
	Inicio	Final
	Nivel V	Nivel IV
Prueba Gross Motor Function Measure (GMFM)*		
	Puntuación	
	Inicio	Final
Decúbito, volteo	14	42
Sentado	8	29
Gateo y rodillas	0	4
De pie	0	0
Caminar, correr y saltar	0	0
Puntuación total	8,15%	25,8%
Clasificación Internacional de la Función, de la discapacidad y de la salud (CIF)*		
	Positivos	Negativos
Factores contextuales personales	Se adapta a entornos y personas nuevas	Requiere de estímulos fuertes (juguetes con sonidos) para mantener la atención. Poca tolerancia al esfuerzo físico.
	Positivos	Negativos
Factores contextuales externos	Cuenta con apoyo familiar, médico, protésico y terapéutico Ha mejorado su interrelación con el examinador, terapeuta y familiares	Ninguno
Participación	Sale a zonas recreativas con sus familiares y asiste a sus terapias. Presenta restricción para traslados siendo cargada y para actividades de la vida diaria (aseo, vestido, alimentación, etc.)	
Funciones y estructuras corporales	<ul style="list-style-type: none"> Bajo tono a nivel global. Limitación visual (Miopía). Fijación hacia objetos que llaman su atención, objetos, rostros, luz, realiza seguimiento. Presenta sonrisa social, ante el examinador y la madre. Audición conservada. Musculoesquelético: hiperlordosis toracolumbar postural sin hallazgos significativos y rectificación de la lordosis lumbar(postural). Tobillo - pie en plantiflexión reducible. Pie del lado izquierdo tiende a realizar inversión de tobillo que cede. Caderas con evolución radiográfica significativamente buena (evaluación 9/2/22). No logra desplazamientos independientes por lo que es transportada por un adulto. Realiza aproximación a partir de hombro hacia el objeto al cual muestra interés, quiere agarrarlo, mantiene prensión palmar simple y lo suelta a los pocos minutos. y lo mantiene en la mano por breves instantes. La niña puede empujar, tocar, presionar o sostener unos pocos objetos en interacción con un adulto. 	

* Evaluación basada en criterios CIF y GMFM-SP.

caracteriza por la ausencia de un desarrollo normal temprano, según lo reportado otros estudios de casos de RTT atípico^[10,11].

El origen genético del RTT, según indican algunos autores, es que el 90 % de los pacientes, presentan mutaciones esporádicas

de pérdida de función en el gen *MECP2* ligado al cromosoma X que codifica la proteína 2 de unión a CpG metilada, localizada principalmente en la heterocromatina pericéntrica metilada, identificadas con menor frecuencia en el RTT atípico.



* Inicio control de tronco y cabeza

* Evolución con control de tronco y sedación y coordinación visomotriz de ambos miembros superiores.

Figura 4. Evaluación funcional del caso Síndrome de Rett atípico tras tratamiento de programa de rehabilitación integral.

MeCP2 es un modulador epigenético que actúa como activador y represor transcripcional. Se ha demostrado que de las dos isoformas generadas *MeCP2_e1*, es la isoforma predominante en el cerebro siendo la más relevante para la patogénesis de RTT, y *MeCP2_e2*, que se expresa durante el desarrollo de este, la cual interactúa con la proteína *forkhead FoxG1* que promueve la supervivencia y maduración neuronal, esta última isoforma se asocia a la variante atípica, como en el caso presentado. Entonces, se comprende que la proteína *MeCP2* cumple una

función crucial en el desarrollo y la función cerebral desde la neurogénesis prenatal hasta el mantenimiento de la función neuronal adulta ya que regula aspectos clave como la plasticidad sináptica dependiente de la experiencia, el equilibrio entre excitación e inhibición y la maduración de los circuitos cerebrales; por tanto, su disfunción se asocia con un efecto pleiotrópico del cromosoma y sus mutaciones, dando lugar a una amplia gama de variabilidad fenotípica y gravedad, que se manifiestan en alteraciones del neurodesarrollo [11-13]. La correlación genotipo

fenotipo más evidente en la paciente se encuentra en el retraso severo en el neurodesarrollo, microcefalia, falta de comunicación verbal, las dificultades para coordinar los movimientos y la presentación de epilepsia, similares a otros estudios ^[3,4,14].

En la actualidad existe escasa información del aspecto funcional y del contexto participativo del paciente con RTT, y la mayor cantidad de estudios se han centrado en el conocimiento clínico genético. Esta investigación realiza una evaluación integral, con enfoque multidimensional resultante de la interacción entre la condición de salud, los factores contextuales y la participación de la persona; las evaluaciones para el análisis incluyen una valoración cuantitativa con la prueba de clasificación de la función motora gruesa (GMFCS) ^[15] y la prueba *Function Measure* (GMFM) ^[16], que nos presentan las actividades motoras gruesas en relación a la edad de ejecución, en tanto que para el análisis cualitativo el Clasificador Internacional de la Función de la discapacidad y de la Salud (CIF) ^[17] con lo cual se evalúan todas las actividades en el desarrollo funcional y de participación de manera individualizada ^[18,19].

En conclusión, el caso presentado es una variante única de RTT con características fenotípicas complejas, cuya manifestación funcional muestra alteraciones severas en el desarrollo psicomotor; dichas características fueron identificadas mediante herramientas cuantitativas y cualitativas que permitieron una orientación en el tratamiento y el seguimiento de enfoque interdisciplinario continuo, cuyo modelo puede ser aplicado para el pronóstico de otros casos.

La rehabilitación integral en este caso se basa en las diversas investigaciones que evidencian los beneficios de los tratamientos fisioterapéutico, sensorial, ortopédico, musicoterapia, entre otros, cuyo plan de trabajo debe ser individualizado y de acuerdo con las características clínicas propias del paciente, e incluya la participación de la familia ^[11,18,20].

Agradecimientos

A la UFIDT-INR y a la Lic. Deysi Pedraza Ricra por su valioso apoyo.

Contribuciones de autoría: MM concibió la idea, MM y GH recolectaron los datos y redactaron y aprobaron la versión final del artículo; MM y GH analizaron los datos y redactaron las tablas y gráficos; MM y GH realizaron validación; MM y GH revisaron críticamente el artículo y MM y GH aprobaron la revisión final.

Conflictos de interés: los autores no declaran conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: investigación financiada por el Instituto Nacional de Rehabilitación «Dra. Adriana Rebaza Flores» Amistad Perú-Japón.

ORCID

Gloria Esperanza Higginson Burgos: <https://orcid.org/0009-0004-9976-8569>

María Adelaida Méndez Campos: <https://orcid.org/0009-0002-2624-9085>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asociación Española de Síndrome de Rett. Síndrome de Rett [Internet]. Valencia: Asociación Española de Síndrome de Rett; 2020 [citado 16 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://rett.es/sindrome-de-rett/>
- Archer HL, Whatley SD, Evans JC, Ravine D, Huppke P, Kerr A, et al. Gross rearrangements of the MECP2 gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients. *J Med Genet*. 2006;43(5):451-6. doi: 10.1136/jmg.2005.033464.
- Harada K, Yamamoto M, Konishi Y, Koyano K, Takahashi S, Namba M, et al. Hypoplastic hippocampus in atypical Rett syndrome with a novel FOXP1 mutation. *Brain Dev*. 2018;40(1):49-52. doi: 10.1016/j.braindev.2017.07.007.
- Rodríguez Ramos F, Delgado Luengo W, González Ferrer S. Aspectos clínicos del síndrome de Rett en pacientes Venezolanos. *Saber*. 2016 Dic;28(4):726-735.
- López Ortiz S, Ibáñez Gracia R, Alcolea Guerrero P, Calderón Gómez D. Síndrome de Rett. Artículo monográfico. *Revista Sanitaria de Investigación*. 2023;4(8):98.
- Han ZA, Jeon HR, Kim SW, Park JY, Chung HJ. Clinical characteristics of children with Rett syndrome. *Ann Rehabil Med*. 2012;36(3):334-9. doi: 10.5535/arm.2012.36.3.334.
- Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol*. 2010;68(6):944-50. doi: 10.1002/ana.22124.
- Jara-Ettinger AC, Suárez-Hortiales S, De la Torre-García O. Síndrome de Rett: reporte de una nueva variante patogénica y revisión de la literatura a propósito de dos casos clínicos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(4):356-361. doi: 10.24875/bmhim.20000121.
- Jayaram R, Suresh A, Rastogi M, Goyal N. Methylmalonic Acidemia Masquerading as Rett Syndrome: An Atypical "Neurodegenerative" Variant? *Indian J Psychol Med*. 2023;45(3):312-313. doi: 10.1177/02537176231159916.
- Takahashi S, Takeguchi R, Kuroda M, Tanaka R. Atypical Rett syndrome in a girl with mosaic triple X and MECP2 variant. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(3):e1122. doi: 10.1002/mgg3.1122.
- Bernstein U, Demuth S, Puk O, Eichhorn B, Schulz S. Novel MECP2 Mutation c.1162_1172del; p.Pro388* in Two Patients with Symptoms of Atypical Rett Syndrome. *Mol Syndromol*. 2019;10(4):223-8. doi: 10.1159/000501183.
- Feldman D, Banerjee A, Sur M. Developmental Dynamics of Rett Syndrome. *Neural Plast*. 2016;2016:6154080. doi: 10.1155/2016/6154080.

13. Archer HL, Whatley SD, Evans JC, Ravine D, Huppke P, Kerr A, *et al.* Gross rearrangements of the MECP2 gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients. *J Med Genet.* 2006;43(5):451-6. doi: 10.1136/jmg.2005.033464.
14. Pidcock FS, Salorio C, Bibat G, Swain J, Scheller J, Shore W, *et al.* Functional outcomes in Rett syndrome. *Brain and Development.* 2016;38(1):76-81. doi: 10.1016/j.braindev.2015.06.005.
15. Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston M. GMFCS – E&R Clasificación de la Función Motora Gruesa Extendida y Revisada - Español [Internet]. Hamilton: CanChild Centre for Childhood Disability Research; 2007 [citado 16 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/000/079/original/GMFCS-ER_Translation-Spanish.pdf
16. CanChild Centre for Childhood Disability Research. Gross Motor Function Measure (GMFM-SP) Hoja De Puntuación (GMFM-88 y GMFM-66) (Versión_española) [Internet]. Hamilton: CanChild Centre for Childhood Disability Research; 2013 [citado 6 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/002/584/original/GROSS_MOTOR_FUNCTION_MEASURE_HOJA_PUNTUACION_Versión_espa%3%B1ola%29.pdf
17. Cuenot M. Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud. EMC - Kinesiterapia - Medicina Física. 2018;39(1):1-6.
18. Chou MY, Chang NW, Chen C, Lee WT, Hsin YJ, Siu KK, *et al.* The effectiveness of music therapy for individuals with Rett syndrome and their families. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(12):1633-43. doi: 10.1016/j.jfma.2019.01.001.
19. Schiariti V. Focus on functioning: let's apply the ICF model. *The Clinical Teacher.* 2015;13(5):378-380. <https://doi.org/10.1111/tct.12399>.
20. Fonzo M, Sirico F, Corrado B. Evidence-Based Physical Therapy for Individuals with Rett Syndrome: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2020;10(7):410. doi: 10.3390/brainsci10070410.