

Título: Estudio Terapéutico Multicéntrico para los trastornos del comportamiento en el síndrome de Rett

**Fundació Sant Joan de Déu
Hospital Sant Joan de Déu Barcelona**

Noviembre 2009

ÍNDIX

	Pàgina
1. Descripción del proyecto	2
2. Datos del centro solicitante	2
3. Datos del equipo investigador de Sant Joan de Déu	2
4. El porqué del proyecto	3
5. Relevancia social y científica.....	3
6. Beneficios científicos y técnicos del proyecto	3
7. Objetivo principal.....	4
8. Objetivos secundarios.....	4
9. Hipótesis de trabajo	4
10. Metodología	4
11. Resultados esperados	5
12. Presupuesto general.....	6
13. Plan de trabajo detallado	6
14. Bibliografía	8
15. Historial científico del grupo.....	9
15.1. Bibliografía.....	9

INVESTIGACIÓN:

1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	
Título:	Ensayo Terapéutico Multicéntrico para los trastornos del comportamiento en el Síndrome de Rett
Área:	Neuropediatría, enfermedades raras, problemas del estado de ánimo y del comportamiento
Palabras clave:	Síndrome de Rett, terapias de los trastornos de ánimo y del comportamiento, venlafaxina, citalopram

2. DATOS DEL CENTRO SOLICITANTE		
Nombre o razón social: Fundación Sant Joan de Déu (En colaboración con el Hospital Sant Joan de Déu Barcelona)		
C.I.F: G-62978689		
Representante legal: Dr. Josep M. Haro		
Representante a efectos de comunicación: Mercè Tura		
Domicilio: C/ Santa Rosa 39-57. 4a Planta Edifici Docent Sant Joan de Déu		
Ciudad: Esplugues de Llobregat	C. Postal: 08950	
Provincia: Barcelona		
Telefono: 93 600 97 51	Fax: 93 600 97 71	e-mail: jmharo@fsjd.org

3. DATOS DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN		
Director del proyecto:		
Nombre	e-mail	Categoría Profesional
Mercé Pineda	pineda@hsjdbcn.org	Child neurologist, MD, PhD
Investigadores:		
Nombre	e-mail	Categoría Profesional
Mercé Pineda	pineda@hsjdbcn.org	Child neurologist, MD, PhD
Ana Roche	aroche@hsjdbcn.org	Child neurologist, MD
Marc Turón	mturon@fsjdbcn.org	Psychologist

4. EL PORQUÉ DEL PROYECTO

Las niñas con mutaciones en *MECP2* que presentan el síndrome de Rett atraviesan numerosos períodos de alteraciones del comportamiento. Las más evidentes de éstas ocurren en la fase 2 (Hagberg, Trevathan) de la enfermedad, entre los 18 meses y los 3 años de edad, manifestándose como irritabilidad, dificultades para conciliar o mantener el sueño, llanto, pérdida del interés social, del uso del lenguaje y del uso de las manos. La base biológica de esta fase de regresión aún no se conoce con exactitud.

Después de la fase 2, la mitad de estas pacientes desarrollan alteraciones del comportamiento. En las niñas más pequeñas, con edades comprendidas entre 5 y 10 años, los comportamientos disruptivos más frecuentes son los gritos, los tirones de pelo, los mordiscos, los golpes, dar pasos sin un destino concreto, ansiedad, inatención e hiperactividad y automutilación. En preadolescentes, adolescentes y jóvenes (10-20 años) son más frecuentes la melancolía, el insomnio, la pérdida de apetito, la pérdida del interés por las cosas que les interesaban anteriormente, los gritos inexplicados y los signos de depresión. Estos comportamientos no solo interfieren en la calidad de vida de estas niñas, sino en las intervenciones terapéuticas y educativas. El comportamiento cambia con la edad y su manejo supone un difícil reto para cuidadores y médicos.

5. RELEVANCIA SOCIAL Y CIENTÍFICA

Se ha podido establecer una asociación entre las alteraciones emocionales y del comportamiento y los cambios neuroquímicos en las sinapsis de las regiones cerebrales corticales y subcorticales (1). Las alteraciones de la función sináptica, que, se sabe, también ocurren en los defectos del gen *MeCP2* (2, 3), contribuyen a la patofisiología presente en varias enfermedades neuropsiquiátricas. Diversas líneas de investigación sugieren que existen alteraciones en los neurotransmisores cerebrales de los pacientes con S. Rett, que implican al glutamato (4-6), al GABA (7), la noradrenalina (8), la serotonina (9) y la dopamina (10). Estos defectos se han demostrado también en el modelo murino para el S. Rett (11). Las alteraciones primarias del comportamiento en el S. Rett son con gran probabilidad el resultado de cambios en los sistemas monoaminérgicos, como respaldan publicaciones de estudios de investigación en humanos y animales con S. Rett. Tratar los comportamientos disruptivos con inhibidores selectivos de serotonina o SSRI (12-17) e inhibidores de los recaptadores de serotonina y noradrenalina o SNRI (18-22), en base a los conocimientos actuales de las alteraciones neuroquímicas en el S. Rett, puede aportar a las familias una ayuda a la hora de cuidar a sus hijas. La ansiedad, el estrés y el miedo también se observan con frecuencia en las jóvenes con S. Rett. Los datos publicados sugieren un elevado nivel de factor liberador de corticotropina (CRF) en un modelo de ratón (23). También se conoce que los niveles de cortisol están elevados en situaciones de estrés y ansiedad (24-26), y que se puede medir en la saliva oral (27,28).

6. BENEFICIOS CIENTÍFICOS Y TÉCNICOS DEL PROYECTO

La medida de los niveles de cortisol en la saliva oral supondrá una oportunidad de correlacionar las variaciones del comportamiento en función de distintos grados de estrés, usando los valores de cortisol como reflejo de las alteraciones neurometabólicas que ocurren en el síndrome de Rett (27, 28).

Este estudio aportará información importante sobre cual de los dos fármacos (venlafaxina o citalopram) beneficiaría a las niñas con S. Rett, controlando los comportamientos disruptivos, y, por tanto, mejorando las oportunidades de lograr una mejor integración en la escuela y la sociedad, y ofreciendo así una mejora de calidad de vida a las niñas y sus familias.

7. OBJETIVO PRINCIPAL

Se propone en este proyecto un ensayo multicéntrico (cooperación entre diferentes hospitales de Israel y EEUU, incluyendo el John Hopkins Hospital y otros tres centros médicos), con propuestas para tratar el comportamiento disruptivo, incluyendo la irritabilidad, gritos, mordiscos, automutilación, la ansiedad, la inatención y la hiperactividad.

El objetivo principal de este ensayo será mejorar el estado de humor y el comportamiento con el uso de Venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (SNRI), y compararlo con los resultados obtenidos con Citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) para determinar el fármaco con mayor eficacia y con menor morbilidad asociada.

8. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios de este estudio serán:

- determinar si los efectos de ambos fármacos tienen relación con la edad
- determinar si estos efectos tienen relación con el genotipo
- describir qué tipo de alteración del comportamiento se modifica en mayor medida tras la intervención terapéutica.
- evaluar la mejoría de la calidad de vida tras la intervención.

9. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La reducción de catecolaminas en el cerebro se asocia a anomalías en la función sináptica, y es responsable de cambios en el humor y el comportamiento en las niñas con S. Rett. El comportamiento se puede modificar con fármacos que aumenten las concentraciones de serotonina y noradrenalina en las sinapsis centrales.

Citalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Ambos fármacos ya han sido utilizados anteriormente en el tratamiento de problemas de comportamiento en niños y adolescentes con autismo y otros trastornos del humor o del comportamiento: este estudio permitirá la evaluación de la mejoría en los pacientes con S. Rett con comportamientos disruptivos con dos inhibidores de la recaptación de la serotonina diferentes, venlafaxina y citalopram.

10. METODOLOGIA

Población base y selección de sujetos:

Seis centros (John Hopkins Hospital y otros 3 centros médicos en EEUU, Sheba Hospital en Israel, y el Hospital Infantil de Sant Joan de Déu en Barcelona) donde se realizan controles clínicos de niñas con S. Rett participarán en este estudio.

Los médicos de cada centro seleccionarán a 40 pacientes con S. Rett, divididos en 2 grupos de edad, de 5 a 10 años y de mayores de 10 años a 17 años y medio (240 pacientes en total).

1. Todos los pacientes serán valorados clínicamente antes de ser incluidos en el estudio para descartar otros problemas médicos que pudieran causar alteraciones del comportamiento, como reflujo grave o esofagitis, fracturas, problemas de la vesícula biliar, estreñimiento grave, distonía importante con espasmos, convulsiones no controladas, problemas dentales o problemas relacionados con la menstruación u otros problemas médicos.
2. Las familias darán el consentimiento de acuerdo con la evaluación del Comité Ético del hospital para participar en el estudio.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con mutaciones en *MECP2*
2. Pacientes con comportamientos disruptivos importantes que no respondan a otros tratamientos reconocidos
3. Pacientes que no tengan problemas médicos reconocidos como responsables de las alteraciones del comportamiento
4. Pacientes con edades comprendidas entre los 5 y los 17 años y medio en el momento del consentimiento para la inclusión en el estudio

Criterios de exclusión:

1. Pacientes sin control de su epilepsia (convulsiones diarias o semanales)
2. Pacientes con problemas médicos graves, causantes de dolor e incomodidad
3. Pacientes con intervalo QTc >440 ms en el EKG

Diseño del estudio, selección de pacientes, elección de fármacos y dosis

Cada centro seleccionará a 20 niñas con edades comprendidas entre los 5 y los 10 años. A 10 pacientes se les asignará el tratamiento con Venlafaxina, y a los otros 10 el tratamiento con Citalopram

Se seleccionará a 20 niños con edades comprendidas entre 10 y 17 años y medio, que también serán distribuidos en 2 grupos, 10 en el grupo de tratamiento con Venlafaxina y 10 en del de tratamiento con Citalopram

Se han elegido con precaución dosis bajas de ambos fármacos para el S. Rett para evitar la aparición de reacciones adversas, y determinar el nivel de tolerancia en pacientes que están por debajo de los valores de normalidad en los parámetros de crecimiento

Elección del fármaco:

En base a la información publicada hasta el momento actual en lo referente a las anomalías neuroquímicas en el S. Rett, y de acuerdo con la colaboración de Psiquiatría infantil de Hospital John Hopkins, se decidió medir la eficacia de 2 fármacos, Venlafaxina (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) y Citalopram (inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina).

El ensayo con ambos fármacos durará 3 meses.

11. RESULTADOS ESPERADOS

El objetivo de este estudio es confirmar la hipótesis inicial, según la cual se alcanzaría cierta mejoría tras tratar los problemas de comportamiento de las niñas con S. Rett con un inhibidor de la recaptación de la serotonina. Esto podrá ser confirmado de forma más objetiva mediante distintas la apreciación de mejoría en distintas escalas de comportamiento utilizadas para los pacientes del estudio, incluyendo la calidad de vida de tanto de las niñas como de sus familias.

12. PRESUPUESTO GENERAL

	Basal	Mes 1	Mes 2	Mes 3	TOTAL
PERSONAL					
TESTS LABORATORIO	2000 € 3000 €			2000 € 3000 €	10.000 €
FUNGIBLE	EEG 4600€ Ca 2000 € 350 €	Ca 2000 € Lab 430 €	Ca 2000 € Lab 430 €	EEG 4600 € Ca 2000 € Lab 430 €	18.840 €
DESPLAZAMIENTOS- CORREO				1275 €	1.275 €
FARMACOS					500 €
COSTE TOTAL DIRECTO					30.615 €
COSTE INDIRECTO 15%					4.592,25 €
TOTAL					35.207,25 €

13. PLAN DE TRABAJO DETALLADO

Diseño del estudio:

Cada centro asignará aleatoriamente a 10 niñas de edades comprendidas entre 5 y 10 años en el grupo de tratamiento con venlafaxina, y 10 en el grupo de citalopram.

Otras 10 niñas de edades comprendidas entre 10 y 17 años y medio serán asignadas al grupo de venlafaxina y 10 más en el de citalopram.

La aleatorización se realizará en el John's Hopkins Medical Institutions (JHMI) Research Pharmacy y los datos se enviarán al Data Coordinating Center en la John's Hopkins School of Public Health (JHSPH).

Esquema de dosis:

Venlafaxina	edad 5-10 años	Primera semana	Segunda semana	Tercera semana
Venlafaxina normon 50mg		25 mg DU	25 mg c/12h	25 mg c/8h
	edad 10.1-17.5 y			
		50 mg DU	50 mg c/12h	50 mg c/8h
Citalopram	edad 5-10 años	Primera semana	Segunda semana	Tercera semana
Citalopram normon 20 mg		5 mg DU	7.5 mg DU	10 mg DU
	edad 10.1-17.5 a.			
		10 mg DU	15 mg DU	20 mg DU

Monitorización interna:

Se evaluará a los pacientes recogiendo información clínica a través de la escala ABC, horario de sueño, y escalas de calidad de vida antes de iniciar el ensayo. Esto proporcionará una importante información para valorar el estado basal del comportamiento de los pacientes.

Una vez que se inicie el tratamiento, cada sujeto será valorado telefónicamente desde el centro de referencia, cada semana durante 4 semanas, y después cada mes durante 3 meses más (total: 6 contactos).

Se recogerán las reacciones adversas.

Si la niña mostrara efectos adversos graves debido a la medicación, abandonaría el ensayo.

Se realizarán controles regulares de hemograma y niveles de cortisol en saliva en el mes 1, 2 y 3.

Se realizará un EKG en el mes 1, 2 y 3, y un VEEG con la visita del 3er mes.

Medidas del comportamiento durante el tratamiento

Las medidas del comportamiento usando las escalas de ABC durante el tratamiento se llevarán a cabo en el 1º y 2º mes por los padres y la escuela.

El calendario de sueño se registrará en el 1º y 2º mes por los padres.

Los efectos adversos serán monitorizados desde el Centro de Atención Primaria.

Si ocurriera alguna reacción adversa grave, como convulsiones o síndrome serotoninérgico, se instauraría inmediatamente tratamiento IV con benzodiazepinas y/o medidas de hipotermia. Se considerará el uso de ciproheptadina, antihistamínicos, anticolinérgicos y antiserotoninérgicos. Los casos graves se tratarán con benzodiazepinas o inducción de parálisis neuromuscular con agentes no despolarizantes.

Recogida de datos pre-tratamiento:

1. Cuestionario a los padres documentando la historia clínica y anotando los problemas o preocupaciones.
2. Se registra la existencia de una historia familiar de trastornos mentales.
3. Todas las pacientes serán valoradas mediante la ABC, Aberrant Behavior Check List en la escuela un mes antes de iniciar el estudio
4. Los problemas de sueño serán registrados por los padres usando un calendario de sueño un mes antes de iniciar el estudio
5. El cuestionario sobre la calidad de vida será completado por los padres antes de comenzar el estudio
6. En todas las pacientes se descartarán otros problemas médicos que pudieran causar alteraciones del comportamiento, como reflujo grave, o esofagitis, fracturas, problemas de la vesícula biliar, estreñimiento grave, distonía importante, epilepsia no controlada, problemas dentales, comportamientos relacionados con la menstruación u otros problemas médicos.
7. Se realizarán las siguientes pruebas en todas las pacientes, antes de la inclusión en el estudio:
 - Video EEG,
 - EKG,
 - hemograma, función hepática incluyendo bilirrubina y enzimas, química básica, incluyendo calcio, fósforo, fosfatasa alcalina ósea, 25-dihidroxicolecalciferol, e IGF-1
8. Se medirá el cortisol salivar en ayunas (obtenido durante la primera hora tras el despertar)

Medidas post-tratamiento

Cuestionario ABC post-tratamiento, cuestionario de Calidad de vida, escalas de Mullen o Vineland a los 3 meses. EEG, EKG, hemograma, función hepática, incluyendo calcio, fósforo, fosfatasa alcalina ósea, 25-dihidroxicolecalciferol, e IGF-1. Se medirá el cortisol salivar en ayunas que también se repetirán a los 3 meses.

14. BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1) Santos M. Sumavielle T. Silva-Fernades. Peixeira –Castro A. et a Age and region specific analysis of monoaminergic systems in the brain of Mecp2 Null mice implies the prefrontal and corticies in the earliest stages of the disease. *Neurology* 72, suppl 3 PO7.094, 347
- 2) Moretti, J.M. et al., Learning and memory and synaptic plasticity are impaired in a mouse model of Rett syndrome, *J Neurosci.* 26 (2006), pp. 319-327
- 3) Blue ME et al: Development of amino acid receptors in frontal cortex from girls with Rett syndrome. *Ann Neurol.* 1999; 45: 541-5
- 4) Lappalainen R, Riiikonen RS. High levels of CSF glutamate in Rett syndrome. *Pediatr Neurol.*1996;15:213-6
- 5) Horska A et al. Brain metabolism in Rett syndrome: age clinical, and genotype correlations. *Ann Neurol.* 2009 Jan;65(1):90-7
- 6) H.T. Chao et al. MeCP2 controls excitatory synaptic strength by regulating glutamatergic synapse number, *Neuron* 2007;56: 58-65
- 7) Medrihan et al. Early defects of GABAergic synapses in the brain stem of a MeCP2 mouse model of Rett syndrome *J Neurophysiol*, 2008; 99:112-21
- 8) Viemari JC. *Respir Physiol neurobiol.* Noradrenergic modulation of the respiratory neural network: 2008: 164:123-30
- 9) Paterson DS et al. Serotonin transporter abnormality in the dorsal motor nucleus of the vagus in Rett syndrome potential implications for clinical autonomic dysfunction. *J Neuropathol Exp.Neurol* 2005; 64:1018-27
- 10) Chiron C et al Dopaminergic D2 receptor SPECT maging in Rett syndrome: increase of specific binding in striatum *J Nucl Med* 1993; 34: 1717-1721
- 11) Ide S et al. defect in normal developmental increase of the brain biogenic amine concentrations in the mecp2-null mouse *Neurosci Lett* 2005; 386:14-17
- 12) Shirazi E. Alaghband-Rad J. An open trial of citalopram in children and adolescents with depression. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology.* (2):233-9, 2005
- 13) Wagner KD. Robb AS. Findling RL. Jin J. Gutierrez MM. Heydorn WE. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents *American Journal of Psychiatry.* 161(6):1079-83, 2004
- 14) Namerow LB. Thomas P. Bostic JQ. Prince J. Monuteaux MC. Use of Citalopram in pervasive developmental disorders. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics.* 24(2):104-8, 2003
- 15) Couturier JL. Nicolson R. A retrospective assessment of citalopram in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology.* 12(3):243-8, 2002
- 16) Baumgartner JL. Emslie GJ. Crismon ML. Citalopram in children and adolescent with depression or anxiety *Annals of Pharmacotherapy.* 36(11):1692-7, 2002
- 17) Armenteros JL. Lewis JE. Citalopram treatment for impulsive aggression in children and adolescents an open pilot study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 41(5):522-9, 2002
- 18) Emslie GJ. Findling RL. Yeung PP. Kunz NR. Li Y. A Randomized controlled trial of venlafaxine ER versus placebo in Pediatric Social anxiety disorder. *Biological Psychiatry.* 62(10):1149-54, 2007
- 19) Emslie GJ. Findling RL. Yeung PP. Kunz NR. Li Y. Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of Two placebo-controlled trials. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry.* 46(4):479-88, 2007
- 20) Emslie GJ. Yeung PP. Kunz NR. Long-term, open-label venlafaxine extended- release treatment in children and adolescents with major depressive disorder. *CNS Spectrums.*12(3):223-33, 2007
- 21) Rynn MA. Riddle MA. Yeung PP. Kunz NR. Efficacy and safety of extended- release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials. *American Journal of Psychiatry.* 164 (2):290-300, 2007

- 22) Weller EB. Weller RA. Davis GP. Use of venlafaxine in children and adolescents: a review of current literature. *Depression & Anxiety*. 12 Suppl 1:85-9, 2000
- 23) McGill BE et al. Enhanced anxiety and stress-induced corticosterone release are associated with increased CRH expression in mouse model of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 18267-72
- 24) Greaves-Lord K. Ferdinand RF. Oldehinkel AJ Sondeijker FE. Ormel J. Verhulst FC. Higher cortisol awakening response in young adolescents with persistent anxiety. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 116(2):137-44, 2007 .
- 25) Jansen LM. Gispén-de Wied CC. Jansen MA. van der Gaag RJ. Matthys W. van Engeland H. Pituitary-adrenal reactivity in a child psychiatric population: salivary cortisol response to stressors, *European neuropsychopharmacology* 9(1-2): 67-75, 1999
- 26) Van West D. Claes S. Sulon J. Deboutte D. Hypothalamic-pituitary-adrenal reactivity in prepubertal children with social phobia. *Journal of Affective Disorders*. 111(2-3):281-90, 2008
- 27) Corbett BA. Mendoza S. Abdullah M. Wegelin JA. Levine S. Cortisol circadian rhythms and response to stress in children with autism *Psychoneuroendocrinology*. 31(1):59-68, 2006
- 28) Rosmalen JG. Oldehinkel AJ. Ormel J. de Winter AF. Buitelaar JK. Verhulst FC. Determinants of salivary cortisol levels in 10-12 year old children; a population-based study of individual differences. *Psychoneuroendocrinology*. 30(5):483-95, 2005
- 29) Jessop DS. Turner-Cobb JM. Measurement and meaning of salivary cortisol: a focus on health and disease in children. *Stress*. 2008; 11:1-14
- 30) Neu M. Goldstein M. Gao D. Laudenslager ML. KA. Salivary cortisol in preterm infants: Validation of a simple method for collecting saliva for cortisol determination: *Early Human Development*. 2007; 83:47-54
- 31) Hanrahan K. McCarthy AM. Kleiber C. Lutgendorf S. Tsalikian E. Strategies for salivary cortisol collection and analysis in research with children. *Applied Nursing Research*. 2006;19:95-101

15. HISTORIAL CIENTIFICO DEL GRUPO

El Equipo de S. Rett del hospital infantil de Sant Joan de Déu realiza el seguimiento clínico y el estudio genético de los pacientes con S. Rett de diversos lugares.

Uno de nuestros objetivos es mantener actualizada la base de datos española de S. Rett, con casi 400 pacientes con S. Rett, la mayor parte de España, pero también de Latinoamérica. Esto nos ha permitido estudiar una amplia muestra de niñas, estableciendo una relación genotipo-fenotipo, para tratar de prevenir (o disminuir) los diversos problemas asociados a este síndrome, facilitando un tratamiento precoz y un consejo clínico y genético.

Este equipo de trabajo, formado por clínicos y genetistas moleculares, pertenece a diferentes redes de investigación en Europa, Australia y EEUU. La Dra. Pineda es miembro del comité internacional de expertos en S de Rett.

15.1 BIBLIOGRAFIA Publicaciones:

- .- M Pineda. Síndrome de Rett. *Punts de Vista*. 1994, 03. Federació Catalana pro persones amb Disminució Psíquica. Edita APPS.
- .- M. Pineda, M. Espada, E. Cobo. Estudio epidemiológico provisional del Síndrome de Rett en la población Española. *Riv Pediat Siciliana*. 1995; 50, 201-205.
- .- M. Pineda, M. A. Vilaseca, A. Vernet, J. Campistol, A. Mas, C. Fabrega. The Allopurinol Test in patients with Rett syndrome. *J. Inher. Metabol. Dis*. 1993 ;16 (3) : 577-580.
- .- M. Pineda, A. Aracil, M. Espada, E. Cobo, A. Vernet, et al. Síndrome de Rett en la población española. *Rev. Esp. Neurol*. 1999; 28 (161) 145-149

- J. Armstrong, M. Pineda E. Monros. Mutation analysis of 16S rRNA in patients with Rett Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2000 ;23 (1): 85-87
- M. Pineda, J. Armstrong, E. Monros. Síndrome de Rett. Hallazgo del gen MECP2 como marcador genético. *Archivos de Pediatría.*2000; 51: 83-85.
- M Pineda, E Monros.
Trabajos sobre el Síndrome de Rett en un Hospital de Barcelona.
Boletín de la Confederación Autismo España. 2000 ; 8:5. Edita Servimedia.
- C. Sierra, MA Vilaseca, N Brandi, R Artuch, A Mira, M Nieto, M. Pineda. Oxidative stress in Rett syndrome. *Brain Dev* 2001; 23 ; suppl 1; S 236-239
- E. Monros, J Armstrong, E Aibar, P Poo, I Canos, M. Pineda. Spectrum mutations, X Chromosome inactivation analysis and clinical correlations in a series of Spanish Rett syndrome patients. *Brain Dev* 2001; 23 (suppl 1); S-251-253
- J Armstrong, P Poo, M. Pineda, E Aibar, E Gean, V Catala, E. Monros Somatic mosaicism for a MECP2 mutation in a boy with a classical Rett syndrome and normal karyotype. *Annals Neurol* 2001; Nov 50 (5): 692
- E. Monros, J Armstrong, C Casas, M. Pineda, Prenatal diagnosis in Spanish Rett mutations in the expression patterns of RETT syndrome patients. *Hum Genet.*Jan; 2004; 116(1-2):91-104. Epub 2004 Nov 11.
- Ormazabal A, Artuch R, Vilaseca MA, Aracil A, Pineda M. Cerebrospinal fluid concentrations of folate, biogenic amines and pterins in Rett syndrome: treatment with folinic acid. *Neuropediatrics.* 2005; 36(6):380-5.
- F Della Ragione, A Tiunova, M Vacca, M Strazzullo, E González, J Armstrong, R Valero, Ciro Campanile, M Pineda, M Hulten, E Monros, M D'Esposito, E Prokhortchouk. The X-linked methyl binding protein gene Kaiso is highly expressed in brain but is not mutated in Rett syndrome patients. *Gene.* 2006 May 24;373:83-9. Epub 2006 Mar 13.
- Ramaekers VT, Sequeira JM, Artuch R, Blau N, Temudo T, Ormazabal A, Pineda M, Aracil A, Roelens F, Laccone F, Quadros E. Folate receptor autoantibodies and spinal fluid 5-methyltetrahydrofolate deficiency in Rett syndrome. *Neuropediatrics.* 38(4):179-83
- Bebbington A, Anderson A, Ravine D, Fyfe S, Pineda M, de Klerk N, Ben-Zeev B, Yatawara N, Percy A, Kaufmann WE, Leonard H. Investigating genotype-phenotype relationships in Rett syndrome using an international data set. *Neurology.* 2008 Mar 1;70(11):868-75.
- Louise S, Fyfe S, Bebbington A, Bahi-Buisson N, Anderson A, Pineda M, Percy A, Ben-Zeev B, Wu X, Bao X, McLeod P, Armstrong J, Leonard H. InterRett, a model for international data collection in a rare genetic disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders* 28 Febr 2009 [Epub ahead of print]
- Mencarelli M, Spanhol-Rosseto A, Artuso R, Rondinella D, De Filippis R, Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rubinsztajn R, Bienvenu T, Moncla A, Chabrol B, Villard L, Krumina Z, Armstrong J, Roche A, Pineda M, Gak E, Mari F, Ariani F, Renieri A. Novel FOXP1 mutations associated with the congenital variant of Rett syndrome. *J Med Genet.* 2009 Jul 2. [Epub ahead of print]
- Bebbington A, Percy A, Christodoulou J, Ravine D, Ho G, Jacoby P, Anderson A, Pineda M, Ben-Zeev B, Bahi-Buisson N, Smeets E, Leonard H. Updating the profile of C-terminal MECP2 deletions in Rett syndrome. : *J Med Genet.* 2009 Nov 12 [Epub ahead of print]
- Roche A, Santmartí FX, Armstrong J, Pérez-Poyatos M, Aracil A, Pineda M. Epilepsy in rett syndrome: new treatment insights. En preparación
- Pineda M, Roche A, Aracil A, Naudó M , Martorell L, Armstrong J. Rett syndrome in Spain, genotype-phenotype correlations of the most frequent mutations. En preparación.