

Síndrome de Rett

ANA ROCHE MARTÍNEZ^a, JUDITH ARMSTRONG MORÓN^b Y MERCÉ PINEDA MARFA^a

^aDepartamento de Neuropediatría. Grupo de Investigación Molecular y Clínica en síndrome de Rett. Fundación del Hospital de Sant Joan de Déu. CIBERER

^bDepartamento de Genética Molecular. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España. Grupo de Investigación Molecular y Clínica en síndrome de Rett. Fundación del Hospital de Sant Joan de Déu. CIBERER
aroche@hsjdbcn.org; jarmstrong@hsjdbcn.org; pineda@hsjdbcn.org

Puntos clave

- El síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo que afecta fundamentalmente a niñas y se diagnostica mediante una serie de criterios clínicos.
- Existe una forma clásica (período de aparente normalidad seguido de pérdida de habilidades) y 4 formas atípicas con manifestaciones más leves (regresión tardía y lenguaje conservado) o más graves (epilepsia precoz o variante congénita).
- Aproximadamente el 90% de las pacientes con formas clásicas y el 40% de las de variantes presentan mutaciones en el gen *MECP2*.
- Nuevos genes se han relacionado especialmente con las variantes atípicas de RTT: *CDKL5* con la variante con epilepsia precoz y *FOXP1* con la forma congénita.
- El tratamiento del RTT es sintomático, atendiendo a las disfunciones asociadas (dificultad de motricidad, manipulación y comunicación, epilepsia, disregulación autonómica con trastornos de la respiración, trastornos de la alimentación, etc.).
- El diagnóstico genético aporta una confirmación molecular y permite un diagnóstico prenatal.



Introducción

El síndrome de Rett (RTT) es una enfermedad minoritaria de presentación esporádica en el 99% de los casos, y la segunda causa genética de retraso mental grave en mujeres (1/10.000)^{1,2}. Fue descrito en 1966 por A. Rett al observar a 2 pacientes con microcefalia adquirida, estereotipias de «lavado» de manos, pérdida de habilidades después de un período de normalidad inicial, atrofia cerebral e hiperamonemia³. En 1983, Hagberg publicó una serie de 35 pacientes con lo que denominó «síndrome de Rett», con instauración progresiva de autismo, déficit cognitivo grave, ataxia y pérdida del uso propositivo de las manos y las habilidades motrices⁴. El diagnóstico de RTT se realiza en función de unos criterios clínicos redactados por Hagberg y un grupo internacional de investigadores en 1988 y sometidos a revisiones regulares⁵, que permiten definir una forma clásica y 4 atípicas. El gen *MECP2* (*methyl-CpG-binding-protein 2*) es responsable de alrededor del 90% de formas clásicas.

Forma clásica de RTT

Es la expresión fenotípica más frecuente, descrita por Rett y Hagberg, y definida mediante cuatro criterios principales (tabla 1), en la que se distinguen 4 fases.

Fase de normalidad clínica

La familia refiere una aparente normalidad neurológica durante los 6-12 primeros meses de vida, pero al revisar con detalle la historia clínica, con frecuencia se observa una adquisición de los hitos del desarrollo en el límite inferior de la normalidad. A pesar de la dificultad del diagnóstico en esta fase, ciertos signos pueden orientar al pediatra: autores austriacos, tras revisar vídeos familiares previos al diagnóstico de RTT, observaron cierta asimetría en los movimientos faciales, especialmente en la velocidad de parpadeo; en nuestra experiencia, se trata de bebés «muy tranquilos» o «muy irritables», con alteración del patrón de sueño, con dificultad para gatear y que no suelen dirigir los brazos hacia los padres para que los cojan. Un dato objetivo es el estancamiento del perímetro cefálico, pero no se debe esperar a evidenciar una microcefalia, sino prestar atención a las desviaciones del percentil inicial (sin olvidar que algunas niñas con RTT ni siquiera presentarán esta desviación). Es frecuente cierta hipotonía inicial probablemente debida a una disfunción serotoninérgica⁶.

Fase de regresión

Entre los 6 y los 12 meses de vida aparece una pérdida de la habilidad manual, del lenguaje adquirido y del interés social, y se instaura una discapacidad motriz; algunas niñas no llegan a caminar ni mantener la bipedestación, y las que lo logran suelen hacerlo con una marcha apráxica, con movimientos impregnados de un componente lateral (de balanceo más que de avance frontal) con apoyo asimétrico, cargando el peso predominantemente sobre una pierna, a veces desarrollando un pie equino; con frecuencia la marcha empeora y puede llegar a desaparecer. La alteración del equilibrio es habitual y persiste durante la vida adulta.

Las características estereotipias manuales de lavado y salivación de manos, movimientos recurrentes de mano-boca, o palmadas, pueden comenzar hacia los 12 meses o tardar años en aparecer: en las formas atípicas pueden no presentarse hasta el final de la primera década de la vida. Llegan a ser muy incapacitantes, ya que interfieren en la habilidad manual y causan heridas en las manos. En general, aumentan en situaciones de estrés o aburrimiento y pueden controlarse a veces mediante maniobras de distracción. Las

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome de Rett

<p>Criterios diagnósticos para la forma clásica</p> <p>4 criterios principales</p>
<p>Criterios diagnósticos para variantes atípicas de RTT</p> <p>2 criterios principales 5 criterios de apoyo</p>
<p>Criterios principales</p> <p>Pérdida parcial o total de las habilidades manuales Pérdida parcial o completa del lenguaje oral Incapacidad para la marcha o marcha apráxica Estereotipias manuales (aleteo, lavado, palmas, retorcer manos, mano-boca, rascado, etc.)</p>
<p>Criterios de apoyo</p> <p>Alteraciones de la respiración en vigilia Bruxismo en vigilia Alteración del patrón de sueño Tono muscular anormal Alteraciones de la vascularización periférica: manos y pies pequeños y fríos Escoliosis/cifosis Retraso de crecimiento Microcefalia adquirida Ataques de risa o gritos fuera de contexto Disminución de la respuesta al dolor Comunicación ocular intensa, o mejoría del contacto visual durante la evolución</p>

Lectura rápida



El síndrome de Rett (RTT) es un trastorno del neurodesarrollo considerado una enfermedad minoritaria que afecta casi exclusivamente a niñas.

Se diagnostica mediante criterios clínicos que permiten diferenciar la forma clásica (período inicial de aparente normalidad neurológica, seguido de una pérdida del interés por el medio, de las habilidades manuales y de lenguaje previamente adquiridos) de las variantes atípicas de RTT; éstas se caracterizan por fenotipos más leves (lenguaje conservado, regresión tardía) o más graves (epilepsia precoz o variante congénita).



Lectura rápida



Son características las estereotipias manuales («lavado» de manos, o «mano-boca»), la microcefalia adquirida y una serie de complicaciones que aparecen durante la evolución, como epilepsia, disregulación autonómica con trastornos de la respiración, manos y pies pequeños y fríos, cifoescoliosis y osteopenia, o trastornos del sueño.

Se estima que un 90% de las formas clásicas de RTT y un 40% de las atípicas se deben a mutaciones en el gen *MECP2*, localizado en el brazo largo del cromosoma X: la proteína MeCP2 se expresa de forma ubicua, pero especialmente a nivel del sistema nervioso central y es capaz de regular (activar o silenciar) la expresión de más de 200 genes.



estereotipias manuales tienden a ser menos frecuentes e intensas en la edad adulta, pero a veces son sustituidas por otros movimientos, como golpear la cabeza con la mano o cabeza contra una superficie.

En esta fase se pierde el lenguaje verbal previamente adquirido, aunque pueden retenerse algunos bisílabos o palabras sencillas.

Durante el período de regresión, que suele durar unas semanas, se instaura un déficit cognitivo grave, que se hará más evidente conforme pase el tiempo.

Generalmente, el RTT se sospecha y diagnostica en esta fase.

Fase de estabilización

Tras la fase de regresión, las pacientes entran en un período de estabilidad, en el que ya no hay pérdida de las capacidades, sino una mejoría progresiva del contacto social y el grado de conexión con el medio: es característica su mirada intensa y expresiva. Hay pacientes que permanecerán en esta fase hasta la vida adulta, sin presentar un deterioro posterior.

La motricidad puede mejorar parcialmente, pueden recuperarse algunas palabras y el uso parcial de las manos (algunas no lo pierden completamente). Las estereotipias suelen estar presentes en esta fase.

Durante este período aparecen la mayor parte de las complicaciones asociadas al RTT, muchas consideradas «criterios de soporte» en la última revisión del grupo de trabajo de RTT (tabla 1).

Fase de declive

No todas las pacientes atraviesan este período, en el que se observa un deterioro de las facultades de la paciente: empeora la movilidad, con aumento de la espasticidad y en ocasiones aparición de clínica parkinsoniana, con fenómenos *on-off* (sin respuesta al tratamiento con levodopa); el estado de humor cambia y puede aparecer rechazo alimentario, hábito depresivo y falta de energía y de interés por el medio.

Variantes atípicas

Hay pacientes que no cumplen todos los criterios principales, pero se comportan en muchos aspectos como las pacientes con forma clásica, aunque con fenotipo más grave o leve, y pueden presentar cualquier complicación asociada al RTT.

Forma congénita

No hay un período de normalidad inicial. El signo de alarma inicial es la hipotonía y el

retraso global del desarrollo desde las primeras etapas, sin fase de regresión. Más tarde aparecen las estereotipias. Un grupo especial dentro de la forma congénita lo constituyen los pacientes con mutación en *FOXG1*^{7,8}, con hipotonía grave y microcefalia adquirida (por debajo de -3 desviaciones estándar) en los primeros 4-6 meses de vida, con frecuencia asociado a hipoplasia de cuerpo calloso.

Epilepsia precoz (Hanefeld)

El comienzo epiléptico ocurre, en general, en las primeras 6-10 semanas de vida con crisis variables (espasmos infantiles, síndrome de West, generalizadas tónico-clónicas, parciales tónicas). Las estereotipias aparecen posteriormente al inicio de las convulsiones. En los casos de difícil control con fármacos antiépilépticos habituales, especialmente si el estudio de *MECP2* es negativo, debe estudiarse el gen *CDKL5*.

Regresión tardía

La fase de regresión ocurre después de los 2,5-3 años, con un desarrollo previo en el límite bajo de la normalidad, muchas veces con retraso de la adquisición de la marcha y del lenguaje verbal. Las pacientes con regresión tardía mantienen muchas más habilidades previamente adquiridas que las pacientes con formas clásicas y presentan un mejor pronóstico funcional.

Lenguaje conservado (Zapella)

Estas pacientes no pierden completamente el lenguaje o lo recuperan de manera progresiva, generalmente entre los 8 y 10 años: pueden decir frases sencillas, cantar y expresar verbalmente emociones o deseos con voz cafofónica.

Patología asociada

El RTT afecta a distintos sistemas, con manifestaciones clínicas especialmente importantes en el sistema nervioso.

Epilepsia

Las pacientes con RTT presentan numerosas alteraciones electrofisiológicas indicativas de hiperexcitabilidad cortical, que favorecen una incidencia elevada de convulsiones (hasta en el 80% de las pacientes) y una actividad cerebral basal lenta para su edad⁹. Las manifestaciones clínicas epilépticas comienzan hacia los 4 años, con convulsiones generalizadas (motoras tónico-clónicas, ausencias) o parciales (motoras tónicas, parciales complejas). Es frecuente

observar distintos tipos de crisis y variaciones del patrón de vídeo-electroencefalograma (VEEG) en una misma paciente durante su evolución.

El control de la epilepsia modifica la calidad de vida de estas niñas e influye en sus habilidades motrices y sociales: el tratamiento se plantea en función del tipo de convulsión y el patrón de VEEG; éste es de gran ayuda en el diagnóstico diferencial en pacientes con discapacidad intelectual y limitación en el lenguaje expresivo, como ocurre en el RTT (existen eventos respiratorios que imitan convulsiones, pero también convulsiones que parecen desconexiones ambientales voluntarias) El 1% de nuestras pacientes con RTT y epilepsia han presentado estatus eléctricos con manifestaciones clínicas sutiles, como un empeoramiento de la marcha o de su actitud escoliótica, o cierta apatía con hiporexia; fenómenos poco frecuentes en la población epiléptica en general, como la aparición de crisis reflejas desencadenadas por la ingesta de alimentos o estímulos propioceptivos, han sido observados entre las pacientes epilépticas de nuestro grupo de trabajo.

Si se sospechan convulsiones nocturnas o crisis infraclínicas no registradas en el VEEG rutinario es importante realizar una polisomnografía nocturna (PSGN).

Disfunción autonómica y trastornos respiratorios

Los trastornos respiratorios son muy prevalentes y están relacionados con la disfunción autonómica. La alteración de *MECP2* condiciona una disfunción de la transmisión sináptica en las regiones reguladoras del control respiratorio: la disminución de aminas biógenas (serotonina (Ser), noradrenalina (NA)), tirosín-hidrosilasa (TH)¹⁰, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y ácido gammaaminobutírico (GABA) en los grupos neuronales sensoriales, motores y premotores, implica una inmadurez troncoencefálica¹¹⁻¹³, un defecto de regulación periférica de catecolaminas y una disfunción cortical².

Existen 3 fenotipos cardiorrespiratorios^{2,10,13}:

– Enérgico: las pacientes realizan hiperventilaciones forzadas que provocan hipocapnia, y pueden desencadenar un episodio de tetania similar a una convulsión tónica. Presentan tendencia a la alcalosis crónica.

– Débil: en estas pacientes parece existir un umbral más alto de pCO₂, con dificultad para reiniciar una ventilación espontánea tras ventilación mecánica, y tendencia a la acidosis respiratoria crónica.

– Apnéustico: las pacientes presentan apneas, con mecanismo similar al patrón «débil».

Estos trastornos se presentan en vigilia, aunque un autor ha observado leves alteraciones del patrón respiratorio durante el sueño¹⁰.

La disfunción autonómica que altera la regulación periférica de catecolaminas condiciona una mala perfusión distal, con manos y pies pequeños y fríos.

Trastorno del sueño y del comportamiento

La calidad del sueño determina la calidad de vida e influye en los niveles de ansiedad, irritabilidad y capacidad de interacción con el medio.

El sueño puede ser normal en los primeros meses de vida, pero pronto aparecen despertares nocturnos frecuentes condicionados inicialmente por la hipofunción de los sistemas de serotonina y noradrenalina del tronco del encéfalo y más tarde por la alteración del sistema dopaminérgico: la probable hipersensibilidad de los receptores de dopamina parece la base de los problemas de sueño y comportamiento en el RTT⁶. La prueba más adecuada para estudiar los problemas de sueño es la PSGN, que permite descartar alteraciones epilépticas que interrumpen el descanso.

Escoliosis/cifoescoliosis y trastornos óseos

Hasta un 70% de las niñas con RTT desarrollan escoliosis, con frecuencia antes de la adolescencia. La incapacidad para caminar y el bajo tono muscular son factores predisponentes; el manejo es inicialmente conservador¹⁴, con monitorización clínica antes de desarrollar escoliosis, control del peso corporal, actividad física adaptada y sedestación con soporte (asiento adaptado).

Es importante controlar la masa ósea mediante densitometría ósea, especialmente en pacientes que perdieron o no alcanzaron la marcha, ya que la osteopenia es frecuente y pueden producirse fracturas ante traumatismos mínimos.

Trastornos de la alimentación

Con frecuencia se observa una dificultad en la coordinación en la masticación-deglución. Si bien muchas pacientes ingieren trocitos de comida, el movimiento masticatorio suele ser de prensa vertical, sin componente lateral o rotatorio. En ocasiones, aportes calóricos en forma de batidos energéticos pueden compensar un rechazo alimentario parcial. Sin embargo, la dificultad en la coordinación de la deglución y la hipotonía presente en algunas pacientes, justifica en ocasiones la colo-

Lectura rápida



Ciertas mutaciones frecuentes en *MECP2* se relacionan con fenotipos característicos, aunque su expresión depende de otros factores (patrón de inactivación de X, genes diana de MeCP2, etc.).

Duplicaciones y otros tipos de alteraciones en *MECP2* se asocian con alteraciones diferentes del síndrome de Rett, como autismo o retraso mental.

Nuevos genes (*CDKL5*, *FOXG1*) se relacionan especialmente con variantes atípicas, y aportan confirmación genética a casos sin diagnóstico molecular previo.



Lectura rápida



La alteración en *CDKL5* (localizado también en el cromosoma X, que interviene en la migración y maduración neuronales) se relaciona especialmente con la variante atípica de epilepsia precoz con crisis polimorfas resistentes al tratamiento farmacológico con antiepilépticos y debe ser estudiado en pacientes con RTT sin diagnóstico molecular (*MECP2* negativo).

Se han descrito mutaciones en *FOXP1* (localizado en el cromosoma 14) en algunos pacientes con criterios de variante atípica de RTT, forma congénita, con hipotonía grave desde el período neonatal, microcefalia adquirida en los primeros 4 meses de vida y, con frecuencia, hipoplasia del cuerpo caloso.

cación de sonda de gastrostomía para evitar aspiraciones pulmonares y asegurar la ingesta calórica adecuada.

Mortalidad y esperanza de vida

La tasa de mortalidad hace 15 años se estimaba en un 1,2% anual (10 veces superior a la de los controles), debido a un debilitamiento generalizado, convulsiones graves, muerte súbita o causas naturales¹⁵. Actualmente ha disminuido la tasa de mortalidad y la esperanza de vida de una paciente en la que se tratan adecuadamente las disfunciones asociadas puede alcanzar los 60 años.

RTT en varones

Aproximadamente el 1% de los pacientes con RTT son varones: suele tratarse de pacientes con un mosaicismo somático, pero pueden presentar un cariotipo total o parcial de Klinefelter (47,XXY), un cariotipo 46,XY, o incluso 46,XX¹⁶. Son más frecuentes las formas atípicas, aunque también presentan formas clásicas.

Estudio molecular: *MECP2*, *CDKL5* y *FOXP1*

En 1999, Amir et al¹ estudiaron a pacientes con RTT e identificaron mutaciones en el gen *MECP2* en el brazo largo del cromosoma X (Xq28), que codifica una proteína de unión al ADN para silenciar unos genes y activar otros distintos (fig. 1). Está constituido por 4 exones (fig. 2) y su alteración condiciona las manifestaciones características del RTT casi exclusivamente en niñas, pero

también fenotipos heterogéneos en varones, o encefalopatía neonatal grave y autismo en ambos sexos¹⁷.

La proteína MeCP2 tiene expresión ubicua, con concentraciones más elevadas en cerebro¹⁸, lo que explica la importante afectación del sistema nervioso central (SNC). Los niveles de MeCP2 de las neuronas y los astrocitos aumentan durante el desarrollo posnatal: determinan la maduración, el tamaño neuronal y la ramificación dendrítica^{16,17} y se relacionan con la microcefalia y el comportamiento específico del RTT. Se han descrito más de 200 mutaciones en *MECP2* en pacientes RTT cuya expresión fenotípica varía en función de la localización.

La identificación de *MECP2* y la mayor precisión de las técnicas diagnósticas han permitido la confirmación molecular de un gran número de pacientes con diagnóstico clínico de RTT: hasta en el 80-90% de las formas clásicas se encuentra una mutación en el gen *MECP2*¹⁶⁻²⁰; sin embargo, sólo en el 40% de las pacientes con variantes atípicas se logra identificar mutaciones en este gen, lo cual ha llevado a la búsqueda de otros posibles genes implicados en el RTT, especialmente en estas variantes atípicas.

La caracterización en 2004 del gen *CDKL5* (*cyclin-dependent-kinase-like 5*) ha proporcionado un diagnóstico genético a un 3-10%²¹⁻²⁶ de las pacientes con RTT sin diagnóstico molecular previo. Mutaciones en este gen se han descrito también en niños con encefalopatía epiléptica resistente a fármacos o con autismo sin epilepsia²⁷⁻³⁰, pero especialmente en la variante atípica de RTT con epilepsia precoz^{5,21-26}. El *CDKL5* está localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22): consta de 21 exones y

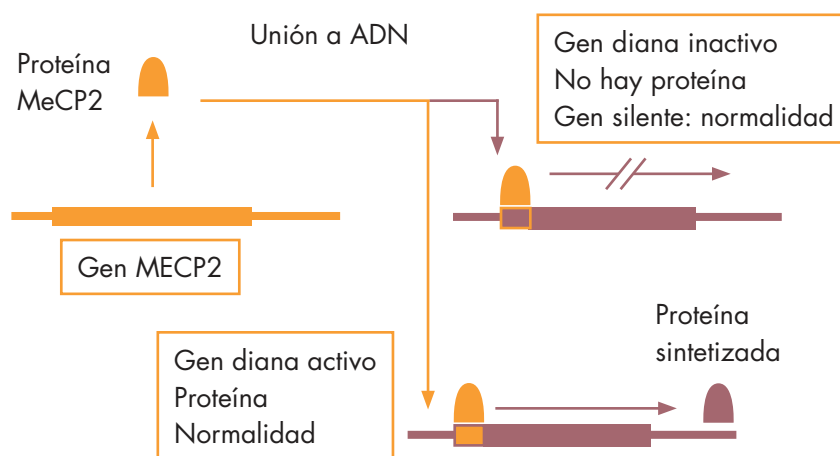


Figura 1. *MECP2* codifica una proteína MeCP2 de unión al ADN capaz de silenciar unos genes y activar otros distintos, y mantener el equilibrio genómico.

codifica una proteincinasa que participa en la migración y maduración neuronales²⁸⁻³². Estudios experimentales sugieren que es capaz de modular la expresión de la proteína MeCP2 y participar en vías metabólicas comunes a ambos genes³⁰.

Desde 2008, un nuevo gen, el *Forkhead box G1 (FOXP1)*, se perfila como responsable de la variante congénita del RTT, aunque hasta el momento sólo han sido identificadas mutaciones puntuales en 14 pacientes y translocaciones o grandes deleciones en 5 niños más^{8,33-38}. El *FOXP1*, localizado en el cromosoma 14 (14q12), está formado por un exón y codifica una proteína que actúa como factor represor de la transcripción molecular (antes llamado *brain factor 1* o *BF-1*), con expresión restringida al tejido testicular y al cerebro fetal y del adulto^{31,34}. En el período fetal, actúa sobre el neuroepitelio teleencefálico, el área nasal de la retina y el nervio óptico³⁵. Es fundamental para el desarrollo cerebral: en las regiones frontales favorece la proliferación de ciertos precursores neuronales e inhibe la neurogénesis prematura^{33,37}.

A pesar de los avances científicos, aún hay pacientes con RTT o sus variantes que carecen de diagnóstico molecular: nuevos genes relacionados con *MECP2* o sus funciones siguen aún por ser identificados.

Relación genotipo-fenotipo

Varios autores (Pineda, Huppke) han observado que pacientes con mutaciones comunes tienden a presentar manifestaciones clínicas similares y enfermedad asociada similares. Esta relación entre la genética y la sintomatología depende de distintos factores:

Tipo de mutación

Entre las más de 200 mutaciones descritas en *MECP2*, existen 8 especialmente frecuentes. En general, las mutaciones que causan la formación de proteínas truncadas con alteración

de la región codificante de la señal de localización nuclear (MBD, fig. 2) condicionan fenotipos graves¹⁶; las pacientes con mutaciones missense, especialmente si se localizan en regiones distales del gen (C-terminal), expresan un fenotipo más leve.

Moduladores del tipo de mutación

– El patrón de inactivación de X (XCI) es el proceso que, en el sexo femenino, permite equilibrar los productos derivados de la información del cromosoma X heredado de la madre y del X del padre: de forma aleatoria, uno de los 2 cromosomas X se inactiva para equiparar la expresión molecular al patrón masculino, con sólo una sola copia del cromosoma X^{16,17}. Algunos estudios^{39,40} muestran un XCI aleatorio en el 90% de los pacientes: si el patrón no es aleatorio y resulta en la inactivación de más del 70% de los cromosomas X portadores de la mutación, el fenotipo resultante es más leve, incluso como portadora asintomática, aunque no hay evidencia de que el XCI en SNC sea el mismo que el encontrado a nivel periférico⁴⁰.

– BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) es una proteína imprescindible para la supervivencia, maduración y plasticidad neuronal de todo el neuroeje: permite establecer conexiones entre las neuronas reticulares premotoras y las motoras en estadios precoces del desarrollo y es esencial en el desarrollo del centro de control de la respiración. La proteína MeCP2 se une de forma selectiva al promotor III del BDNF inactivando su expresión: la entrada de calcio tras la despolarización de membrana facilita la fosforilación de MeCP2, que se libera así del promotor de BDNF, y permite de nuevo su transcripción¹⁶. Otros trabajos estudian el polimorfismo Val66Met de BDNF como factor protector de la epilepsia^{22,41}.

Factores ambientales: estimulación temprana

Es fundamental un diagnóstico precoz de los síntomas: cualquier pérdida de habilidades en una niña aparentemente sana pre-

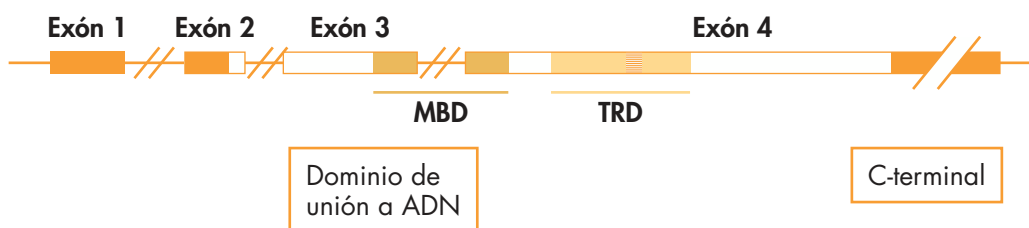


Figura 2. Esquema del gen *MECP2* que muestra los 4 exones, el dominio funcional MBD (methyl-binding-protein domain) de unión al ADN, el de represión de la transcripción TRD (transcription-repression domain) y el extremo C-terminal.

Lectura rápida



El tratamiento del RTT en el momento actual es sintomático y se ha de instaurar precozmente para mejorar las dificultades existentes y retrasar la aparición de complicaciones asociadas: para ello será fundamental la intervención de fisioterapeutas, logopedas y psicólogos infantiles de estimulación global; en ocasiones serán necesarios también ciertos fármacos (antiepilépticos, risperidona, pamidronato cálcico, etc.) o intervenciones quirúrgicas (escoliosis, retracción aquilea, colocación de botón gástrico). La investigación para lograr un tratamiento curativo comprende un amplio recorrido, desde la investigación básica *in vitro* a la creación de modelos murínicos, hasta la aplicación a ensayos clínicos, con resultados no siempre extrapolables del laboratorio al paciente. Aunque se trata de un diagnóstico clínico, la caracterización molecular permite orientar al facultativo en cuanto al fenotipo esperable y ofrecer a la familia un diagnóstico prenatal.



Bibliografía recomendada

Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M., Tran CQ, Franke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999;23:185-88.

Monrós E, Armstrong J, Aibar E, Poo P, Canós I, Pineda M. Rett syndrome in Spain: mutation analysis and clinical correlations. *Brain Dev.* 2001;23S1:S251-53.

Gonzalez ML, LaSalle JM. The role of MeCP2 in brain development and neurodevelopmental disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2010 Apr;12(2):127-34.

viamente ha de hacer pensar en un RTT; independientemente de la confirmación genética posterior, el pronóstico mejora con la intervención de los profesionales de los centros de atención precoz, coordinados con los padres, el pediatra de atención primaria, el neuropediatra y los especialistas de atención hospitalaria.

Tratamiento

Sintomático

Una actuación rápida cuando se reconoce la enfermedad asociada permite disminuir la gravedad de las complicaciones. El pediatra de atención primaria ha de coordinar a los especialistas, además de realizar los controles habituales de salud y el programa de vacunación infantil.

El equipo de estimulación temprana, con fisioterapeutas, logopedas, psicólogos y neuropediatras ayuda a optimizar la motricidad amplia y el uso propositivo de las manos, la comunicación y la interacción con el medio. Se consigue prolongar el tiempo de deambulación autónoma y retrasar los problemas osteomusculares de espasticidad, retracción articular y osteoporosis.

La epilepsia, aunque frecuente, responde en general al tratamiento en monoterapia; en nuestra experiencia, los fármacos más efectivos en monoterapia son el valproato para crisis generalizadas y la carbamacepina para focales; cuando predominan las crisis de ausencia es útil la asociación valproato-etosuximida, y en casos fármaco-resistentes valproato-etosuximida-levetiracetam.

Los trastornos respiratorios son difíciles de tratar: estudios con dosis bajas de azetazolamida y desimipramina en pacientes no han mostrado resultados concluyentes. La hiperventilación puede mejorar con dióxido de carbono y el pipamperone es de utilidad en casos graves de hiperventilación o apneas⁴².

Las estereotipias pueden ser muy incapacitantes en ocasiones, si asocian autoagresión o impiden la realización de otras actividades. La risperidona en dosis bajas disminuye el grado de ansiedad de las pacientes y reduce la intensidad y frecuencia de las estereotipias.

La presencia de escoliosis o el inicio de espasticidad (generalmente a nivel aquileo) debe ser valorada en cada visita y derivarse al especialista en cirugía ortopédica y traumatología. La cirugía de columna está indicada en las curvas graves, especialmente si hay afectación respiratoria, con una mejoría a nivel físico y funcional¹⁴. Si la densitometría ósea alcanza niveles de riesgo de fractura, es importante derivar a

una unidad de reumatología infantil para valorar la administración de calcio, vitamina D o pamidronato cálcico y realizar controles del metabolismo fosfocálcico adecuados.

Los trastornos del sueño en pacientes con RTT suelen mejorar con melatonina 30-60 min antes de ir a dormir, junto con pautas de conducta, que ayudan a regular el patrón circadiano y normalizan en muchos casos este trastorno.

Hacia la terapia génica y proteómica

Estudios experimentales demuestran que la ausencia de MeCP2 no implica un daño irreparable de las neuronas, sino que causa una interrupción prematura en el desarrollo neuronal, con preservación de la estructura celular.

Los modelos con ratones permiten un acercamiento a la fisiopatología y la respuesta a tratamientos *in vivo*. En el caso del RTT, resulta complicado extrapolar los resultados: los estudios se realizan generalmente en ratones varones, portadores de un solo cromosoma X, porque la inactivación aleatoria del cromosoma X en hembras haría aún más heterogénea la expresión fenotípica. Esta simplificación molecular es necesaria como primer paso, pero se ha de tener presente en el momento de valorar las respuestas a tratamientos experimentales¹⁷.

En 2006 se logró mejorar el déficit motor y aumentar la esperanza de vida en ratones con mutación en MECP2 mediante la sobreexpresión de BDNF⁴³. En 2007 se consiguió reactivar el MECP2 previamente inactivado en ratones transgénicos y revertir algunos síntomas; pero es importante recordar que los niveles de proteína MeCP2 están estrechamente regulados y que demasiada cantidad puede ser tan perjudicial como demasiado poca¹⁷.

Algunos laboratorios tratan de aumentar farmacológicamente los niveles endógenos de BDNF mediante ampacinas (derivados benzamídicos que facilitan la activación de receptores AMPA glutamatérgicos) para mejorar la función respiratoria en ratones⁴⁴.

La administración de desimipramina intraperitoneal⁴⁵ y oral⁴⁶ disminuye la incidencia de apneas y prolonga la esperanza de vida en ratones, aunque esto aún no se ha podido reproducir en pacientes.

La complejidad de las respuestas del organismo humano obliga a ser prudentes en el momento de aplicar a pacientes las experiencias observadas en modelos animales, pero ha de estimular a investigadores y clínicos a continuar un trabajo en equipo y un diálogo constante.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

1. ●● Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Franke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999;23:185-88.
2. Ogier M, Katz DM. Breathing dysfunction in Rett syndrome: Understanding epigenetic regulation of the respiratory network. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;164:55-63.
3. Rett A. Über ein zerebral-atrophisches Syndrome bei Hyperammonemie (On an unusual brain atrophy syndrome with hyperammonemia in childhood). *Wien Med Wochenschr.* 1966;116:723-26.
4. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol.* 1983;14:471-79.
5. ●● 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;68:944-50.
6. Segawa M. Discussant-pathophysiologies of Rett syndrome. *Brain Dev.* 2001;23S1:S218-23.
7. Ariani F, Hayek J, Rondinella D, Artuso R, Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, et al. *FOXP1* is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008;83:89-93.
8. Roche-Martínez A, Gerotina E, Armstrong-Morón J, Sans-Capdevila O, Pineda-Marfa M. *FOXP1*, un nuevo gen responsable de la forma congénita del Síndrome de Rett. *Rev Neurol.* 2011. En prensa.
9. Glaze DG. Neurophysiology of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8:66-71.
10. Katz DM, Dutschmann M, Ramirez JM, Hilaire G. Breathing Disorders in Rett syndrome: progressive neurochemical dysfunction in the respiratory network after birth. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;168:101-8.
11. Rohdin M, Fernell E, Eriksson M, Albåge M, Lagercrantz H, Katz-Salamon M. Disturbances in cardiorespiratory function during day and night in Rett syndrome. *Pediatr Neurol.* 2007;37:338-44.
12. Saito Y, Ito M, Ozawa Y, Matsuishi T, Hamano K, Takashima S. Reduced expression of neuropeptides can be related to respiratory disturbances in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2001;23S1:S122-6.
13. Julu PO, Witt Engerström I. Assessment of the maturity-related brainstem functions reveals the heterogeneous phenotypes and facilitates clinical management of Rett syndrome. *Brain Dev.* 2005;27S1:S43-53.
14. Downs J, Bergman A, Carter P, Anderson A, Palmer GM, Roye D, et al. Guidelines for management of scoliosis in Rett syndrome patients based on expert consensus and clinical evidence. *Spine.* 2009;34:E607-17.
15. Kerr AM, Armstrong DD, Prescott RJ, Doyle D, Kearney DL. Rett syndrome: analysis of deaths in the British survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1997;6S1:71-4.
16. ●● Matijevic T, Knezevic J, Slavica M, Pavelic J. Rett Syndrome: from the gene to the disease. *Eur Neurol.* 2009;61:3-10.
17. ●● Gonzales ML, LaSalle JM. The Role of MeCP2 in Brain Development and Neurodevelopmental Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2010;12:127-34.
18. Hite KC, Adams VH, Hansen JC. Recent advances in MeCP2 structure and function. *Biochem Cell Biol.* 2009;87:219-27.
19. Zoghbi HY. MeCP2 dysfunction in humans and mice. *J Child Neurol.* 2005;20:736-40.
20. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OL, Archer H, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2004;75:1079-93.
21. Castren M, Gaily E, Tengström C, Lähdele J, Archer H, Ala-Mello S. Epilepsy caused by CDKL5 mutations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:460-63.
22. Roche A, Armstrong J, Gerotina E, Fons C, Campistol J, Pineda M. CDKL5 in different atypical Rett Syndrome variants: description of the first eight patients from Spain. *J Pediatr Epilepsy.* 2011. En prensa.
23. White R, Ho G, Schmidt S, Scheffer IE, Fischer A, Yendle SC, et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) mutation screening in Rett syndrome and related disorders. *Twin Res Hum Genet.* 2010;13:168-78.
24. Weaving LS, Ellaway CJ, Gécz J, Christodoulou. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *J Med Genet.* 2005;42:1-7.
25. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, Milh M, Boddart N, Girard B, et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain.* 2008;131:2647-61.
26. Scala E, Ariani F, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Longo I, et al. CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet.* 2005;42:103-7.
27. Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greife M, Hoffmann K, Moser B, Raynaud M, et al. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet.* 2004;75:1149-54.
28. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OL, Archer H, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2004;75:1079-93.
29. Bertani I, Rusconi L, Bolognese F, Forlani G, Conca B, De monte L. Functional consequences of mutations in CDKL5, an X-linked gene involved in infantile spasms and mental retardation. *J Biol Chem.* 2006;281:32048-56.
30. Carouge D, Host L, Aunis D, Zwiller J, Anglard P. CDKL5 is a brain MeCP2 target gene regulated by DNA methylation. *Neurobiol Dis.* 2010;38:414-24.
31. Russo S, Marchi M, Cogliati F, Bonati MT, Pintaudi M, Vencsell E, et al. Novel mutations in the CDKL5 gene, predicted effects and associated phenotypes. *Neurogenetics.* 2009;10:241-50.
32. Sprovieri T, Conforti FL, Fiumara A, Mazzei R, Ungaro C, Citrigno P, et al. A novel mutation in the X-linked Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 (CDKL5) gene associated with a severe Rett Phenotype. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:722-25.
33. Jacob FD, Ramaswamy V, Andersen J, Bolduc FV. Atypical Rett syndrome with selective FOXP1 deletion detected by comparative genomic hybridization: case report and review of literature in Atypical Rett syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1577-81.
34. Philippe C, Amsallem D, Francannet C, Lambert L, Saunier A, Verneau F, et al. Phenotypic variability in Rett syndrome associated with FOXP1 mutations in females. *J Med Genet.* 2010;47:59-65.
35. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Girard B, Van Esch H, De Ravel T, Boddart N, et al. Revisiting the phenotype associated with FOXP1 mutations: two novel cases of congenital Rett variant. *Neurogenetics.* 2010;11:241-9.
36. Ariani F, Hayek J, Rondinella D, Artuso R, Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, et al. FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008;83:89-93.
37. Shoichet SA, Kunde SA, Viertel P, Schell-Apacik C, von Voss H, Tommerup N, et al. Haploinsufficiency of novel FOXP1B variants in a patient with severe mental retardation, brain malformations and microcephaly. *Hum Genet.* 2005;117:536-44.
38. Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, Artuso R, Rondinella D, de Filippis R, Bahi-Buisson N, et al. Novel FOXP1 mutations associated with the congenital variant of Rett syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:49-53.
39. Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, Malick DM, Tran CQ, Dahle EJ, et al. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol.* 2000;47:670-79.
40. Archer H, Evans J, Leonard H, Colvin L, Ravine D, Christodoulou J, et al. Correlation between clinical severity in patients with Rett syndrome with ap.R168X or p.T158M MECP2 mutation, and the direction and degree of skewing of X chromosome inactivation. *J Med Genet.* 2007;44:148-52.
41. Ben Zeev B, Bebbington A, Ho G, Leonard H, de Clerck N, Gak E, et al. The common BDNF polymorphism may be a modifier of disease severity in Rett syndrome. *Neurology.* 2009;72:1242-77.
42. Smeets EE, Julu PO, van Waardenburg D, Engerström IW, Hansen S, Apartopoulos F, et al. Management of a severe forceful breather with Rett syndrome using carbogen. *Brain Dev.* 2006;28:625-32.
43. Chang Q, Khare G, Dani V, Nelson S, Jaenisch R. The disease progression of Mecp2 mutant mice is affected by the level of BDNF expression. *Neuron.* 2006;49:341-48.
44. Arai AC, Kessler M. Pharmacology of amphetamine modulators: from AMPA receptors to synapses and behavior. *Curr Drug Targets.* 2007;8:583-2.
45. Roux JC, Dura E, Moncla A, Mancini J, Villard L. Treatment with desipramine improves breathing and survival in a mouse model for Rett syndrome. *Eur J Neurosci.* 2007;25:1915-22.
46. Zanella S, Mebarek S, Lajard AM, Picard N, Dutschmann M, Hilaire G. Oral treatment with desipramine improves breathing and life span in Rett syndrome mouse model. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;160:116-21.

Bibliografía recomendada

Roche A, Armstrong J, Gerotina E, Fons C, Campistol J, Pineda M. CDKL5 in different atypical Rett Syndrome variants: description of the first eight patients from Spain. *J Pediatr Epilepsy.* 2011. En prensa.

Roche-Martínez A, Gerotina E, Armstrong-Morón J, Sans-Capdevila O, Pineda-Marfa M. *FOXP1*, un nuevo gen responsable de la forma congénita del Síndrome de Rett. *Rev Neurol.* 2011 52:597:602.