

Hospital General Docente "Armando E. Cardoso", Guáimaro, Camagüey

SÍNDROME DE RETT: UN NUEVO RETO PARA LOS PEDIATRAS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Dr. Carlos Coronel Carvajal¹

RESUMEN

Se ofrece una revisión actualizada sobre el síndrome de Rett, un trastorno neurodegenerativo con un cuadro clínico característico. Ocurre solo en niñas, la mayoría de los casos son esporádicos y es genéticamente determinado. Recientemente se ha hallado en pacientes estudiando la proteína MECP2, que codifica el gen en la banda 8 de la región 2 del brazo largo del cromosoma X (Xq 28), lo cual sugiere *mutación de novo* de carácter dominante ligada al cromosoma X. El diagnóstico del síndrome de Rett se lleva a cabo por la observación y la valoración clínica, pues no existen marcadores bioquímicos, ni genéticos que faciliten la determinación del síndrome, y su origen se desconoce; se utilizan los criterios establecidos internacionalmente que incluyen criterios necesarios, complementarios y componentes de exclusión. El síndrome de Rett debe sospecharse en pacientes del sexo femenino, con diagnóstico de parálisis cerebral infantil o retardo mental idiopático al apoyarse en criterios establecidos internacionalmente.

DeCS: SINDROME DE RETT/genética; SINDROME DE RETT/ diagnóstico; PARALISIS CEREBRAL; RETARDO MENTAL; NIÑO; FEMENINO.

El síndrome de Rett es un trastorno neurodegenerativo con un cuadro clínico característico. Ocurre solo en niñas, la mayoría de los casos son esporádicos y es genéticamente determinado.

Recientemente se ha encontrado en pacientes estudiados la proteína MECP2, que codifica el gen en la banda 8 de la región 2 del brazo largo del cromosoma X (Xq 28), lo cual sugiere *mutación de novo* de carácter dominante ligada al cromosoma X. El

desarrollo psicomotor es aparentemente normal hasta el primero o segundo año de vida cuando se inicia una regresión de las funciones cerebrales manifestadas por un cuadro demencial, pérdida de las destrezas motoras de las manos asociada a esteretipias manuales, dispraxia de la marcha y pérdidas de las habilidades en la comunicación verbal y no verbal. Hay desaceleración del crecimiento craneal que origina microcefalia y puede asociarse con

¹ Especialista de I Grado en Pediatría. Departamento de Pediatría del Hospital General Docente "Armando E. Cardoso", Guáimaro, Camagüey.

episodios de hiperventilación, aerofagia y crisis epilépticas.¹⁻³ El Síndrome de Rett es el trastorno demencial mas frecuente en la niñez (1:10 000);⁴ sin embargo, perdiatras y médicos generales no están familiarizados con sus manifestaciones clínicas, por lo que puede escapar o equivocarse su diagnóstico. El objetivo de este trabajo es alertar sobre la existencia de la enfermedad y su forma de diagnóstico.

HISTORIA Y SITUACIÓN INTERNACIONAL

Este síndrome fue descrito por primera vez por *Andres Rett* en 1966,³ pediatra de la Universidad de Viena, quien reportó en Alemania 31 niñas que habían desarrollado regresión mental en edades temprana de la vida.

En 1978 *Ishikawa* en Japón, y *Hagberg* en 1980 en Inglaterra, reportan casos con síntomas similares a los descritos por Rett.⁴ En noviembre de 1983 se reportó en una revista de neurología una serie de 35 casos de Suecia, Portugal y Francia, y ya se definía como síndrome de Rett.⁵ En México se describe el primer grupo de casos en 1989.⁶ En 1984 se establecen los criterios diagnósticos en la Segunda Conferencia Internacional sobre el Síndrome de Rett en Viena.⁷

Afecta a todas las razas y ha sido reportado en mas de 40 países y virtualmente en todo el mundo. Cuando se incluye el espectro completo del síndrome tiene una incidencia estimada en la población general de 1 caso por cada 10 000 mujeres; cuando se restringe al tipo clásico, su incidencia es de 1 por cada 15 000 nacimientos de niñas vivas. Estudios epidemiológicos suecos han sugerido una prevalencia de 1 por 10 000, pero investigaciones más recientes en Noruega e Italia muestran tasas de 2 por 10 000.^{2,3,8-11}

DIAGNÓSTICO

En la actualidad, los estudios epidemiológicos de retraso mental indican que existe una prevalencia en la población infantil de 2 a 3 %. De ellos en el 30 % de los casos se desconoce su causa y lo consideran idiopático¹ y en realidad puede ser la expresión de un síndrome de Rett.

El diagnóstico del síndrome de Rett se lleva a cabo por la observación y la valoración clínica; pues no existen marcadores bioquímicos, ni genéticos que faciliten la determinación del síndrome, y su causa se desconoce; se utilizan los criterios establecidos internacionales^{1,2,4,7} que incluyen criterios necesarios, complementarios y componentes de exclusión Anexo 1.

Cuando se cumple con todos los criterios necesarios se denomina *clásico* y cuando se reúne la mayoría de los criterios, pero difiere del clásico por el inicio, los síntomas iniciales, las manifestaciones clínicas más alternadas o incompletas, se denomina síndrome de Rett *atípico* o sus variantes.¹²

FORMAS ATÍPICAS DEL SÍNDROME DE RETT

I. Síndrome de Rett atípico en mujer:

- Forma frustrada (FF):
 - Original (> 13 años).
 - Provisional (10-13 años).
- Regresión infantil tardía.
- Lenguaje conservado.
- Congénito.
- Otras variantes:
 - Provisional o potencial.
 - Variante casos familiares atípicos.
 - Variante variabilidad gemelo monocigotos.

II. Síndrome de Rett en varón.

Fuente: Referencia bibliográfica número 12

Además de los criterios clínicos ya establecidos, se ha informado de anomalías óseas, éstas incluyen menor tamaño del cuarto o quinto metacarpiano, cuarto metatarsiano corto, cubito corto y pie pequeño. También se describen alteraciones estructurales por resonancia magnética de cráneo, como incremento de grosor del diploe, probablemente por disminución del volumen del tejido cerebral, reducción del tamaño del hipocampo, atrofia moderada y severa de ambos lóbulos temporales, así como imagen hipointensa en sustancia negra y globos pálidos.²

La historia natural del síndrome de Rett típico se categoriza, por una serie de estadios clínicos (anexo 2), cuyas fases tienen una duración inconstante.^{2,4}

Las manifestaciones clínicas del síndrome se pueden agrupar cuando menos en 12 categorías de fenomenología clínica neurológica, que indican áreas específicas de alteración del SNC y periférica para esta enfermedad: a) Disfunción corticosubcortical fronto-temporo-parietal y del sistema límbico bilateral, b) disfunción de los ganglios basales o sus conexiones, c) disfunción del sistema reticular del tallo cerebral, d) disfunción del sistema reticular y del sistema límbico, e) disfunción bioeléctrica paroxística corticosubcortical con expresión clínica, f) disfunción neuropática y/o de neuropatía periférica,

g) complicaciones esqueléticas tónico-posturales, h) disfunción seudobulbar, i) disfunción autonómica y/J) disfunción de la sensibilidad al dolor. Este agrupamiento facilita su diagnóstico y atención integral.⁴

Mientras prosiguen las investigaciones con vistas a hallar un marcador diagnóstico y formas de frenar el proceso patológico, se puede mejorar la calidad de vida de las pacientes y sus familiares con ayudas sintomáticas, como el aporte de una dieta adecuada para favorecer el crecimiento y elevar el peso, el uso del aceite mineral para prevenir la constipación; también la musicoterapia, la fisioterapia, las técnicas de modificación de conductas, el tratamiento ortésico y el tratamiento de los trastornos del sueño pueden mejorar la calidad de vida de las pacientes.^{1,4}

Actualmente no se conoce de ningún reporte anterior del síndrome en Cuba, pero pensamos que el estudio retrospectivo de casos que han sido diagnosticados como parálisis cerebral infantil o retardo mental idiopático del sexo femenino aportaría nuevos casos, pues la afección se ha encontrado en más de 40 países y virtualmente en todo el mundo.

Podemos concluir en que el síndrome de Rett debe sospecharse en pacientes del sexo femenino, con diagnóstico de parálisis cerebral infantil o retardo mental idiopático al apoyarse en criterios establecidos internacionalmente.

ANEXO 1

Criterios diagnósticos de síndrome de Rett clásico:

1. Criterios necesarios.

- Período pre y perinatal aparentemente normal.
- Desarrollo aparentemente normal en los primeros 5 a 6 meses de edad.
- Perímetro cefálico normal al nacimiento.
- Desaceleración del crecimiento del cráneo (entre 3 meses y 3 años de edad).
- Pérdidas de las habilidades adquiridas.(entre 3 meses y 3 años de edad).
 - Destrezas manuales adquiridas.
 - Balbuceos adquiridos/ palabras aprendidas.
 - Habilidades en la comunicación.

ANEXO 1 (continuación)

- Apariencia de deficiencia mental obvia.
 - Aparición sucesivas de estereotipias manuales.
 - Lavado/frotado/palmoteo de manos.
 - Exprimido/presionado de las manos.
 - Llevado de manos a la boca/estirado de lengua.
 - Anormalidades de la marcha.
 - Apraxia/Dispraxia de marcha.
 - Ataxia de tronco.
 - Diagnostico tentativo hasta los 2 a 5 años de edad.
2. Criterios complementarios
- Alteración respiratoria.
 - Apnea periódica durante la vigilia.
 - Hiperventilación intermitente.
 - Episodios de detención de la respiración.
 - Expulsión forzada de aire o saliva.
 - Deglución de aire con distensión abdominal.
 - Alteraciones electroencefalográficas.
 - Actividad de base lenta con periodos rítmicos-intermitentes de 3 a 5 Hz.
 - Descargas epileptiformes con o sin crisis clínicas.
 - Epilepsia: varios tipos de crisis.
 - Signos de espasticidad, atrofia muscular y/o manifestaciones distónicas.
 - Trastornos vasomotores periféricos.
 - Escoliosis de tipo neurogénico.
 - Pies hipotrofos, pequeños y fríos.
 - Retardo del crecimiento.
3. Criterios de baja exclusión
- Organomegalia u otros signos de enfermedad por almacenamiento.
 - Retinopatía o signos de atrofia óptica.
 - Microcefalia al nacimiento.
 - Existencia de un trastorno metabólico u otro trastorno heredodegenerativo identificable.
 - Trastorno neurológico adquirido.
 - Evidencia de daño cerebral adquirido prenatalmente.

Fuente: Referencias bibliográficas número 1, 2, 4 y 7.

ANEXO 2

Estadios clínicos del síndrome de Rett clásico

Sistema de calificación original

Datos adicionales

Estadio I: Estancamiento de inicio temprano.

- Edad de inicio: 6-18 meses.
- Retardo en el progreso del desarrollo.
- Patrón de desarrollo aún no francamente anormal
- Duración: entre semanas y meses.

- Inicio desde los 5 meses.
- Retardo postural temprano.
- Desarrollo disociado.
- Se arrastra sentado.

Estadio II: Regresión rápida del desarrollo.

- Edad de inicio: 1-4 años.
- Pérdida de destrezas y comunicación adquiridas.
- Se hace evidente la deficiencia mental.
- Duración: semanas a meses, posiblemente 1 año.

- Pérdidas de destrezas adquiridas.
 - Fina de dedos
 - Balbuceo/palabras.
 - Juego activo.

ANEXO 2 (continuación)

Estadio III: Periodo pseudo estacionario.

- Inicio: después del estadio II.
- Algo de restitución en la comunicación.
- Preservación aparente de la capacidad ambulatoria
- Regresión neuromotora lenta, inaparente.
- Duración: algunos años a décadas

- Ocasionalmente en otro mundo.
- Contacto visual conservado.
- Problemas visual moderados.
- Convulsiones en 15 %
- Periodo de despertar.
- Apraxia/dispraxia de manos.

Estadio III/IV: paciente no ambulatorio.

Estadio IV: Deterioro motor tardío

- Inicio: cuando cesa la ambulación en el estadio III.
- Dependencia completa a silla de ruedas
- Dishabilidad severa: atrofia y deformidad distal.
- Duración: décadas.

Estadio IV-A. Previamente ambulatoria, ahora no ambulatoria.

Estadio IV-B. Nunca ambulatoria.

Fuente: Referencia bibliográficas números 2 y 4.

SUMMARY

An updated literature review on Rett syndrome is presented. This neurodegenerative disorder with a characteristic clinical picture only occurs in girls, most of the cases are sporadic and genetically determined. It has been recently found in patients after studying the MECP2 protein that codifies the gene in band 8 of region 2 in the long arm of X chromosome (Xq 28), which suggests a dominant X chromosome-linked dominant *de novo mutation*. The diagnosis of Rett syndrome is made based on observation and clinical assessment since there are no biochemical or genetic markers facilitating the determination of the syndrome and besides its origin is unknown. The internationally established criteria including necessary, complementary criteria and exclusion elements are used. Rett syndrome should be considered in female patients with infantile cerebral palsy or idiopathic mental retardation, with the support of internationally set criteria.

Subject headings: RETT SYNDROME/genetics; RETT SYNDROME/diagnosis; CEREBRAL PALSY; MENTAL RETARDATION; CHILD, FEMALE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narbona J. El síndrome de Rett como patología de la hodogénesis. Rev Neurol 1999;28(161):97-101.
2. Soriano Fonseca F, Aguilar Rebolledo F, Morales Hernández E. Síndrome de Rett. Resonancia magnética de cráneo y radiografía simple de manos y pies. Rev Med IMSS 2001;39(2):169-79.
3. Pineda M, Aracil A, Vernet A, Espada M, Cobo E, Arteaga R et al. Estudio del síndrome de Rett en la población española. Rev Neurol 1999;28(161):105-9
4. Calderón- González R, Calderón – Sepúlveda RF, Treviño J. Fenomenología del Síndrome de Rett. Gac Med Mex 1999;135(1):11-8.
5. 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;14:471-9.
6. Calderón R, Gramajo O, Sevilla R, Carrera JP, Peña F, Bolaños G. Síndrome de Rett: una causa frecuente, poco reconocida de retraso mental. Rev Mex Ped 1989;56:191-200.
7. Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. Ann Neurol 1988;23:425-28.

8. Kerr AM. Early clinical signs in the Rett disorder. *Neuropediatrics* 1995;26:67-71.
9. Hagberg B, Witt-Engerstrom I. The Swedish series of female with Rett syndrome 1960-1992. *Clin Dev Med* 1993;127:21-5.
10. Skjeldal OH, Tetzchner S, Aspelund F, Herder GA. Rett Syndrome: geographic variation in prevalence in Norway. *Brain Dev* 1997;19:258-61.
11. Pini G, Milan M, Zapella M. Rett syndrome in Northern Tuscany (Italy): family three studies. *Clin Genet* 1996;50:486-90.
12. Nieto Barrera M. Formas atípicas del síndrome de Rett. *Rev Neurol* 1999;28(161):101-4.

Recibido: 16 de enero de 2002. Aprobado: 21 de marzo de 2002.

Dr. *Carlos Coronel Carvajal*. Calle Ira, edificio D, apto 3, no. 72 600, Guáimaro, Camagüey, Cuba.