

## Síndrome de Rett. Reporte de dos casos

### Rett syndrome. Two Cases Report

Celenia Godoy Salgado,\* Gelder Zaldívar Pascua.\*\*

#### RESUMEN

El Síndrome de Rett es un trastorno severo del neurodesarrollo, caracterizado por un desarrollo psicomotor aparentemente normal hasta los primeros 6 meses de vida seguido por el estancamiento y regresión del crecimiento, sistema motor, lenguaje y habilidades sociales posteriores, no asociado a una injuria cerebral por trauma, desordenes metabólicos o infecciones severas. A menudo se observa un comportamiento autista en etapas tempranas: otros síntomas que acompañan este trastorno incluyen convulsiones, alteraciones respiratorias como la hiperventilación, apnea y aerofagia, ataxia y estereotipas con las manos. Representa la segunda causa de discapacidad intelectual en las mujeres. Es causado por una mutación ligada a X que codifica a la proteína ligadora de metil CpG-2 (MECP2). A continuación se presentan dos casos de pacientes con síndrome de Rett una de ellas con estudio molecular positivo.

#### PALABRAS CLAVE

Autismo, discapacidad intelectual, Síndrome de Rett.

#### ABSTRACT

Rett syndrome (RS) is a severe neurodevelopmental disorder that is a leading cause of mental retardation in females, characterized by an apparently normal psychomotor development through the first 6 months of life, followed by stagnation and growth regression in different areas like motor, language and social skills. RS is not a consequence of brain injury due to trauma, neurometabolic disease

or severe infection; patients often exhibit autistic behaviors in the early stages. Other symptoms include seizures, breathing problems when awake such as hyperventilation, apnea, and swallowing air; ataxia and stereotypic hand movements. It is caused by mutations in the X-linked gene encoding methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2). Two cases of RS are presented, one of them has a positive molecular study.

#### KEY WORDS

Autism, Intellectual Disability, Rett Syndrome

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Rett (SR), fue descrito por primera vez en el año 1966 por el neurólogo austriaco Andreas Rett.<sup>(1-3)</sup> En 1983, Hagberg y sus colegas estudiaron a 35 niñas y durante los siguientes años definieron las características clínicas de esta entidad; estereotipas de las manos, ataxia y microcefalia.<sup>(2-4)</sup>

Clásicamente suele afectar a las mujeres, con una incidencia de 1:10,000-15,000 niñas nacidas vivas. En general se considera letal en los hombres durante el período prenatal.<sup>(1,2)</sup> Su causa ha sido asociada a una mutación localizada en el cromosoma X en Xq28 en el gen MECP2 que codifica para la proteína metil-CpG-proteína de unión.<sup>(2,5-6)</sup>

El síndrome se caracteriza por un desarrollo temprano normal en los primeros 6 meses de vida, seguida por una pérdida de las funciones del motor fino y grueso, interacción y función intelectual<sup>(7-9)</sup> que no es debido a una lesión secundaria a trauma, enfermedad o infección neurometabólica.<sup>(8)</sup>

En el año 2004 Kammoun et al, propusieron cuatro criterios básicos para su diagnóstico: 1) Retraso psicomotor grave, con deterioro del

\* Residente de segundo año, posgrado de Pediatría Universidad Nacional Autónoma de Honduras-Valle de Sula

\*\* Neurólogo Pediatra, Instituto Hondureño de Seguridad Social-Hospital Regional del Norte

Dirigir correspondencia a: a\_celenia09@hotmail.com

Recibido: 01 de junio 2015 Aprobado: 1 de septiembre 2015

lenguaje receptor y expresivo; 2) Perímetro cefálico inferior a la normalidad; 3) Pérdida del empleo útil de la mano, asociado a una disfunción en la comunicación y aislamiento social; 4) Aparición de movimientos estereotipados de las manos (de lavado, golpeteos, etc.). Otros síntomas característicos, son el caminar en puntillas, problemas para dormir, bruxismo, convulsiones, apnea y/e hiperventilación.<sup>(10)</sup>

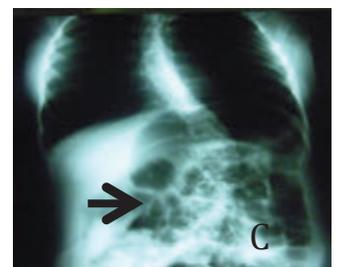
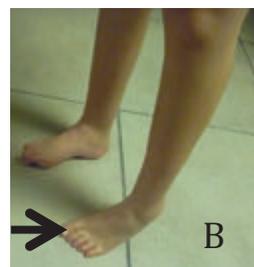
### CASO 1

Paciente femenina de 17 años. Acude por primera vez a consulta en el Seguro Social ya que la madre nota que presenta llantos episódicos así como fijación de la mirada. Producto de la primera gesta, embarazo controlado sin complicaciones. Nace a las 38 semanas de gestación con un peso de 1.8 kg. Madre no recuerda perímetro cefálico. Presentó un neurodesarrollo aparentemente normal según la madre hasta el año de edad cuando notan problemas para la marcha y menor interacción social. Deciden buscar ayuda con neurólogo privado, no logrando obtener diagnóstico del padecimiento, por lo que los padres llevan fuera del país (Colombia) para una valoración neurológica donde basados en la clínica hacen el diagnóstico de SR; así mismo, se realizó el estudio molecular positiva para MECP2.

En la exploración física el perímetro cefálico es de 48.5 cm, se encuentra irritable, hay estereotipias de las manos tal y como se muestra en la figura 1A, presenta crisis cortas de llanto y un patrón respiratorio mixto (hiperventilación, apnea). El abdomen esta globoso, blando, depresible, con ruidos intestinales aumentados, tiene los pies fríos, que miden 18.5 cm pie derecho y 18 cm pie izquierdo. (Ver figura 1B). El tono esta aumentado de manera discreta generalizado con predominio en miembros inferiores.

No hay crisis epilépticas clínicas, ni bruxismo severo. Aun deambula aunque con cierta dificultad.

La Resonancia magnética cerebral (RMC) es normal, las rayos x de columna lumbo-sacra muestra escoliosis severa al igual que distensión de las asas intestinales (Ver figura 1C). El electroencefalograma (EEG) muestra actividad de base lenta y desorganizada. En base a los hallazgos en el EEG asociados a los eventos de llanto y fijación de la mirada se decide iniciar manejo con ácido valproico con lo que mejoraron notablemente, disminuyendo los eventos. La paciente continuo su seguimiento por la consulta externa con manejo antiepiléptico, manejo ortopédico y terapias.



**Figura No. 1:** A. Estereotipias con las manos (manos juntas en línea media). B. Pies pequeños. C. escoliosis y distensión de las asas intestinales por aerofagia.

### CASO 2

Paciente de 8 años, producto de la segunda gesta de padres no consanguíneos. No hubo ninguna complicación peri ni post natal. Los padres no recuerdan el perímetro cefálico de la niña al nacimiento.

La paciente es traída al centro asistencial ya que presenta retraso del neurodesarrollo. Al interrogatorio refiere la familia que el neurodesarrollo era normal hasta aproximadamente los 10-12 meses de edad cuando notaron menor interacción social, regresión en el desarrollo del lenguaje al dejar de balbucear y decir monosílabos que ya lograba pronunciar. A la exploración física un perímetro cefálico de 46.5 cm, se observan varias estereotipias que van desde aleteo, frotamiento de manos y llevarse las manos a la boca. (Ver figura 2)



**Figura No. 2:** Estereotipias de las manos

La respiración es irregular con períodos de hiperventilación y apnea. No hay interacción social. El abdomen está distendido, blando, depresible, timpánico a la percusión. Los pies pequeños, fríos y no hay marcha independiente.

La RMC es normal, el trazado en el EEG muestra puntas frontales, no se pudo realizar estudio molecular debido a que no se realiza en nuestro país y los padres no podían económicamente enviar la muestra para ser analizado fuera del país. Aunque los familiares no referían crisis

epilépticas, se dejó manejo con ácido valproico y actualmente continúa su seguimiento por consulta externa con manejo similar a la paciente del primer caso.

## DISCUSIÓN

El SR es un severo trastorno del neurodesarrollo que afecta principalmente a las mujeres, caracterizado por la pérdida de las funciones del motor fino, grueso y la comunicación.<sup>(4)</sup> Se caracteriza por presentar un proceso evolutivo degenerativo que solo el tiempo a veces nos da su diagnóstico preciso.

El gen implicado en la etiología de este síndrome es el MECP2, presentándose en el 80% de los casos de los Rett típicos. En uno de los casos, fue posible evidenciar la existencia de este gen, haciendo un diagnóstico clínico y molecular de la patología. En nuestro país no contamos con este método de estudio, sin embargo, el SR constituye en la actualidad una entidad bien definida, por lo que el cuadro clínico es suficiente para realizar un diagnóstico certero.

Esta enfermedad en su forma típica, se caracteriza por presentar un perfil clínico específico (tabla No. 1), estableciéndose criterios para su diagnóstico, caracterizados por el desarrollo aparentemente normal en los primeros 6-18 meses de vida, seguida por la pérdida de las habilidades motoras finas y gruesas adquiridas y la capacidad de la interacción social, además de desarrollo de movimientos estereotipados de las manos. El primer caso inició su sintomatología al año de edad y el segundo caso a los 10 meses.

Por ello la importancia de un adecuado control del crecimiento y desarrollo de nuestro paciente pediátrico, identificando de manera temprana muchos de los trastornos infantiles, así como realizar una intervención oportuna que permita reducir de manera importante las consecuencias negativas generadas por dichos trastornos.

**Tabla No. 1:** Criterios típicos y atípicos para el diagnóstico de Síndrome de Rett

<b>A. Criterios para la forma clásica o típica</b>	<b>B. Criterios para la forma no clásica o atípica</b>
<p><b><i>Criterios necesarios</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Historia prenatal y perinatal normal.</li> <li>2. Desarrollo psicomotor normal en los primeros 6 meses.</li> <li>3. Perímetro cefálico normal al nacimiento</li> <li>4. Desaceleración en el crecimiento de la cabeza en el periodo postnatal.</li> <li>5. Pérdida de habilidades manuales intencionales entre los 6 y 30 meses.</li> <li>6. Movimientos estereotipados de las manos.</li> <li>7. Asilamientos social, disfunción en la comunicación, pérdida del habla adquirida, deterioro cognitivo.</li> <li>8. Deterioro en la locomoción.</li> </ol>	<p><b><i>I. Al menos tres de los criterios principales:</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reducción o ausencia de habilidades manuales.</li> <li>2. Pérdida o reducción de expresión (incluyendo balbuceos).</li> <li>3. Estereotipas manuales.</li> <li>4. Pérdida o reducción de la capacidad de comunicación.</li> <li>5. La desaceleración del crecimiento de la cabeza.</li> <li>6. Regresión seguida de la recuperación de la interacción.</li> </ol>
<p><b><i>Criterios de apoyo</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trastornos respiratorios tipo hiperventilación.</li> <li>2. Bruxismo.</li> <li>3. Deterioro en el patrón del sueño.</li> <li>4. Tono muscular anormal asociado con pérdida de masa muscular y la distonía.</li> <li>5. Trastornos vasomotores periféricos.</li> <li>6. Xifosis progresiva o escoliosis.</li> <li>7. Retraso del crecimiento.</li> <li>8. Pies y/o manos pequeñas y/o frías.</li> </ol>	<p><b><i>II. Al menos cinco de los criterios de apoyo:</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Irregularidades en la respiración.</li> <li>2. Distensión abdominal (aerofagia).</li> <li>3. Bruxismo.</li> <li>4. Locomoción anormal.</li> <li>5. Xifosis o escoliosis.</li> <li>6. Amiotrofia del miembro inferior.</li> <li>7. Pies fríos, descoloridos y por lo general pequeños.</li> <li>8. Trastornos del sueño.</li> <li>9. Episodios inexplicables de gritar o reír.</li> <li>10. Sensibilidad disminuida al dolor.</li> <li>11. Intenso contacto visual.</li> </ol>
<p><b><i>Criterios de exclusión</i></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidencia de un trastorno de almacenamiento incluyendo organomegalia.</li> <li>2. Cataratas, retinopatía o atrofia óptica.</li> <li>3. Historia de daño cerebral perinatal o posnatal.</li> <li>4. Error innato del metabolismo o trastorno neurodegenerativo confirmado.</li> <li>5. Trastorno neurológico debido a un traumatismo craneocefálico severo o infección.</li> </ol>	

Ambos casos, cumplían con los criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome de Rett; historia perinatal normal con desarrollo normal hasta el primer año de vida, desconocemos perímetro cefálico al nacimiento, pero actualmente se encuentran por debajo del percentil esperado para la edad, diferentes estereotipas, sobre todo en las manos, respiraciones irregulares con periodos de hiperventilación, además de pérdida de la interacción social.

Existen cuatro etapas, de acuerdo a la edad y clínica que se presenta. La etapa I llamada de aparición temprana, comienza entre los 6-18 meses, por lo general la niña pasa desapercibida debido a que los síntomas son sutiles. La etapa II o la etapa destructiva rápida, inicia entre el 1er año a los 4 años, dura entre semanas a meses, consiste en pérdida de habilidades adquiridas (juego activo, movimiento fino, palabras), retraso psicomotor marcador, mantiene el contacto visual (esporádico), alteraciones respiratorias, convulsiones (15% de los casos).<sup>(4,7)</sup> En la etapa III, llamada la etapa de meseta o pseudoestacionaria comienza entre los 2 y 10 años, se acompaña de problemas motores y las convulsiones son prominentes. Hay mejoría del comportamiento (menor irritabilidad y llanto), el estado de alerta, la atención y puede haber capacidad de la comunicación. Varias niñas permanecen en esta etapa durante gran parte de su vida.<sup>(7)</sup> En la última etapa, la etapa IV o la etapa del deterioro motor, hay cese de la capacidad de deambulación con dependencia completa de silla de ruedas,

discapacidad grave (pérdida de masa muscular, deformación de extremidades distales), además de trastornos de la alimentación y el poco aumento de peso.<sup>(4,7)</sup> Las pacientes presentadas, se encuentran en la tercera y cuarta etapa de la enfermedad respectivamente. La primera niña aun logra la deambulación pero con dificultad, hay aumento del tono, además de crisis cortas de llanto. La niña del caso número 2, no lograba marcha independiente y tampoco interacción social.

Ambas pacientes tenían alteraciones electroencefalográficas, lográndose objetivar clínicamente en una de las pacientes (caso 1), por lo que se inició ácido valproico logrando reducir los eventos.

No existe un tratamiento específico que pueda revertir o detener el curso de la enfermedad. El manejo es sintomático e individualizado, centrándose en optimizar las habilidades del paciente. Es fundamental un enfoque multidisciplinario y dinámico. El manejo terapéutico gira en torno a la restauración de la función sináptica y la maduración, pues se ha demostrado que el déficit que ocurre en los pacientes con Rett, es a nivel de microcircuitos que involucran la transmisión sináptica.<sup>(11-12)</sup> Corresponde al pediatra general tener conocimiento de este grupo de trastornos del neurodesarrollo, para que sea el primero en identificarlo y de esta forma adelantar el diagnóstico lo más temprano posible para proporcionarle una mejor calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Percy, A. K., Neul, J. L., Glaze, D. G., et al. Rett syndrome diagnostic criteria: Lessons from the Natural History Study. *Annals of neurology*, 2010, 68(6):951-955. DOI: 10.1002/ana.22154
2. Tejeda, M. I. Síndrome de Rett. Actualización diagnóstica, clínica y molecular. *Revista de neurología* [internet]. 2006 [citado 30 ago 2015];42(1):S55-S59. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/42S01/uS01S055.pdf>
3. Weaving, L. S., Ellaway, C., Gecz, J., Christodoulou. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *Journal of Medical Gene-*

- tics. 2005; 42(1):1-7. DOI: 10.1136/jmg.2004.027730
4. Gharesouran, J., Khalili, A. F., Azari, N. S., & Vahedi, L. First case report of Rett syndrome in the Azeri Turkish population and brief review of the literature. *Epilepsy & behavior case reports*, 2015, vol. 3, p. 15-19. DOI: 10.1016/j.ebcr.2014.11.001
  5. Williamson, Sarah L., Chirstodoulou, John. Rett syndrome: new clinical and molecular insights. *European Journal of Human Genetics*. 2006; 14(8):896-903. DOI:10.1038/sj.ejhg.5201580
  6. Lotan, Meir. Alternative therapeutic intervention for individuals with Rett syndrome. *The Scientific World Journal* [internet]. 2007 [citado 30 ago 2015]; 7:698-714. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2007/371790/abs/>
  7. Luna Barrón, B., Zuleta, B., Lidars, J., Taboada López, G., et al. Diagnóstico clínico y molecular de síndrome de Rett. A propósito de un caso. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría* [internet]. 2014 [citado 30 ago 2015]; 53(1): 8-11. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v53n1/v53n1\\_a03.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v53n1/v53n1_a03.pdf)
  8. Cianfaglione, R., Clarke, A., Kerr, M., Hastings, R. P., Oliver, C., Moss, J. & Felce, D. (2015). A national survey of Rett syndrome: behavioural characteristics. *Journal of neurodevelopmental disorders*. 2015; 7:11. DOI: 10.1186/s11689-015-9104-y
  9. Kammoun, F., De Roux, N., Boespflug-Tanguy, O et al. Screening of MECP2 coding sequence in patients with phenotypes of decreasing likelihood for Rett syndrome: a cohort of 171 cases. *Journal of medical genetics*. 2004; 4:e85. DOI: 10.1136/jmg.2003.014480
  10. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Annals of neurology*, 2010, 68(6):944-950. DOI: 10.1002/ana.22124.
  11. Fernández Lozano M, Puente Ferreras A, Barahona Gomariz M, Palafox Bogdanovitch A. Rasgos conductuales y cognitivos de los síndromes rett, CRI-DU-CHAT, X-FRÁGIL y WILLIAMS. *Liberabit* [internet]. 2010 [citado 30 ago 2015]; 16(1):39-50. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/liber/v16n1/a05v16n1.pdf>
  12. Wang H, Sandipan P, Pozzo-Miller L y Doering LC. Targeted pharmacological treatment of autism spectrum disorders: fragile X and Rett syndromes. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015; 9:55. DOI: 10.3389/fn cel.2015.00055