

CAPÍTULO IV

SÍNDROME DE RETT

RAQUEL PALOMERA MARTÍN* Y BEATRIZ SANGRADOR MARTÍNEZ**

**Facultad de Educación de la Universidad de Cantabria*

***Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*

Hay algo mucho más escaso, algo mucho más raro que la capacidad, es la capacidad para reconocer la capacidad. (Robert Half)

1. DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME

1.1. Historia, etiología, tipología e incidencia

El síndrome de Rett (desde aquí SR) es un trastorno sin precedentes del desarrollo que empieza en la primera infancia y se da casi exclusivamente en niñas. El SR ha sido descrito como un trastorno neurodegenerativo, con un pronóstico muy desfavorable y escaso potencial para aprender. Sin embargo, los estudios científicos lo han identificado ahora como un trastorno neurológico de base genética,

que provoca una detención en el desarrollo poco antes o después del nacimiento, siendo éste un período crítico para la formación del cerebro y las sinapsis.

En 1954, el pediatra austriaco Andreas Rett comenzó a interesarse por este síndrome al observar en su consulta a dos niñas con movimientos de manos, conductas e historias de desarrollo muy similares. Posteriormente, recorrió toda Europa buscando nuevos casos. Por su parte, en 1960 el doctor sueco Bengt Hagberg también comenzaba a describir este síndrome basándose en varios casos de su consulta. Varios años después se percataron de que estaban estudiando la misma entidad y, en un generoso gesto el Dr. Hagberg propuso el nombre de Rett para este nuevo síndrome que fue reconocido por la comunidad científica internacional en 1983.

La literatura recoge numerosos hallazgos que hablan de las causas y patogenia del síndrome de Rett, pero todos ellos son muy inespecíficos.

• **Alteraciones neurofisiológicas**

- Anomalías en el trazado electroencefalográfico: son diferentes según el estadio de la enfermedad y no existe un patrón diagnóstico. En el estadio I no suele haber anomalías relevantes; en el estadio II se han descrito puntas centrales, puntas sincronas bilaterales y ondas lentas; en el estadio III actividad lentificada y, en el estadio IV, actividad de puntas generalizadas.
- Aumento de latencia en los Potenciales Evocados Visuales.
- Aumento de latencia de respuesta y enlentecimiento en la conducción en los Potenciales Evocados Auditivos.

• **Alteraciones morfológicas**

- Macroscópicas: disminución generalizada del espesor de la corteza cerebral y reducción del volumen de estructuras, como el núcleo caudado (relacionado con la cognición, la conciencia y el comportamiento) y el hipocampo (necesario para elaborar la información).
- Microscópicas: reducción del tamaño y la cantidad de neuronas y menor número de dendritas en las mismas.

• **Alteraciones en neuroimagen funcional**

- Se ha encontrado una disminución en la perfusión sanguínea de zonas como el lóbulo frontal (relacionado con el estado de ánimo y la emoción), el lóbulo temporal y el sistema límbico (necesarios para la memoria, aprendizaje, emoción y comportamiento), o el tronco cerebral (responsable de funciones automáticas como la respiración, la circulación sanguínea, la movilidad intestinal, el ritmo sueño-vigilia, etc.).

• Alteraciones neuroquímicas

- Se han postulado déficit de neurotransmisores como la dopamina o la acetilcolina, que participa en la diferenciación dendrítica, y una reducción en la actividad de la colin-acetiltransferasa.
- Una nueva línea de investigación se centra en los aumentos encontrados del glutamato, que podrían relacionarse con mecanismos citotóxicos.

• Hallazgos genéticos

Se considera que el síndrome de Rett es una enfermedad dominante ligada al cromosoma X. En 1999 fue identificado el gen responsable en la mayoría de los pacientes: se trata del gen MECP2. Es un gen regulador situado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28). En casi todos los casos el defecto en dicho gen es una *mutación de novo*, es decir, una alteración que se produce de forma espontánea en un gameto (célula reproductora) de los progenitores, que no portan por tanto el defecto en el resto de sus células, de modo que el riesgo de una pareja con una hija afecta de tener otra hija con síndrome de Rett es menor del 1%.

Ahora bien, existen casos familiares de síndrome de Rett, que pueden ser explicados de dos formas:

- Que uno de los padres tenga un *mosaicismo germinal*, es decir, que la mutación se haya producido en una proporción de los gametos y no sólo en uno de ellos.
- Que la madre sea una portadora sana de la mutación, que no ha expresado la enfermedad a pesar de ser dominante, porque en todas sus células se ha producido una inactivación del cromosoma X defectuoso en lugar de producirse al azar. Es lo que se conoce como *inactivación afortunada*.

Al tratarse de una enfermedad dominante, ligada al cromosoma X, la mutación

sería letal en los fetos varones en las primeras fases del desarrollo embrionario; sin embargo, se han descrito casos en varones, aunque no sobrevivieron a los primeros meses de vida. En Barcelona fue detectado el caso de un niño con síntomas muy similares a los del síndrome de Rett clásico, que presentaba una mutación en el gen MECP2, pero se trataba de una mutación muy leve que afectaba poco a la función del gen.

Tipológicamente existen tres categorías de diagnóstico:

Tipologías en el Síndrome de Rett y posibles variantes

Síndrome de Rett clásico: Aquellas niñas que encajan en las directrices de los “Criterios Diagnósticos”. El diagnóstico del SR Clásico debe incluir, por lo menos, tres de los criterios necesarios y cinco de los “criterios de soporte”.

Síndrome de Rett provisional: Edad 1-3, con algunos signos clínicos de SR, pero no los suficientes para coincidir plenamente con los “Criterios Diagnósticos”.

Síndrome de Rett atípico: Aquellas personas que no se ajustan a todos los “Criterios Diagnósticos” del SR clásico. Suponen un 15 % de los casos diagnosticados.

Formas “Frustra”: Se considera la variante más frecuente dentro de las formas atípicas. La regresión en el desarrollo comienza de forma más tardía (en ocasiones hasta los 3 ó 4 años) y menos intensa que en la forma clásica, pudiendo conservarse una aceptable capacidad en cuanto a la producción del lenguaje.

Variante con lenguaje conservado: Estas pacientes conservan algunas palabras o frases, aunque generalmente sin sentido comunicacional.

Variante de comienzo precoz con crisis: Se caracteriza por la presentación inicial de crisis epilépticas en forma de espasmos infantiles, con hipsarritmia, enlentecimiento y desorganización intensos de la actividad eléctrica cerebral, casi siempre muy resistentes al tratamiento antiepiléptico. Podrían tener más probabilidad de presentar esta forma clínica las pacientes con antecedentes familiares de epilepsia.

Síndrome de Rett congénito: No existe un periodo inicial de desarrollo normal, presentándose las anomalías del desarrollo ya desde el nacimiento, fundamentalmente la hipotonía. Estrictamente no podrían considerarse estos casos verdaderos síndromes de Rett, ya que no cumplen uno de los criterios diagnósticos necesarios que más adelante expondremos.

Variante con regresión en la infancia tardía: La clínica típica del síndrome va desarrollándose, en esta variante, de forma tan insidiosa, que el diagnóstico puede tardar en confirmarse hasta los 20 ó 25 años, siendo diagnosticados estos casos hasta entonces como retraso mental moderado no especificado o como trastorno autista.

Tabla 1. Tipologías en el Síndrome de Rett.

Otras variantes del síndrome son:

- Agregados familiares atípicos.
- Variantes en gemelos monozigóticos.
- Formas “retoides”.
- Síndrome de Rett en varones.

En cuanto a la incidencia del síndrome, se puede resumir en los siguientes aspectos:

- Se da, casi exclusivamente, en niñas.
- Se encuentra en una amplia gama de grupos raciales y étnicos repartidos por el mundo.
- Aunque contamos con pruebas muy convincentes de que existe una base genética, la posibilidad de tener más de una hija con SR es muy pequeña, inferior al 1%. Ello supone que el 99% de las veces la mutación es esporádica, simplemente ocurre porque sí y no se repite en una misma familia.
- Si nos ceñimos a criterios estrictos, la prevalencia del síndrome de Rett se esti-

ma en torno a 1 de cada 15.000 nacimientos. Admitiendo las distintas variantes clínicas, hoy se considera una prevalencia de 1 por cada 10.000 nacidos vivos.

2. CARACTERÍSTICAS BIOMÉDICAS, PSICOLÓGICAS, CONDUCTUALES Y SOCIALES

2.1. Características biomédicas

El síndrome de Rett es, principalmente, un trastorno neurológico:

- Disminuye el peso del cerebro.
- Hay una reducción del volumen en regiones clave, tales como el córtex frontal y el núcleo caudado.
- Hay una disminución de la melanina en la sustancia negra.
- Las neuronas (células cerebrales) son más pequeñas.
- Muchas de las funciones controladas por el cerebro (desde la respiración hasta la forma del lenguaje) están afectadas en el síndrome de Rett.

En el síndrome de Rett, el gen MECP2 sufre una mutación, con lo que se pierde la proteína MECP2. La Proteína MECP2 no está disponible para ayudar a los genes a desactivarse (técnicamente, quedarse deacetilado). El resultado es que los genes que normalmente están “apagados” ahora son capaces de “activarse”.

2.2. Características psicológicas

Las niñas con síndrome Rett presentan una serie de características comunes, aunque existe una gran variabilidad en la intensidad de éstas. Aquí vamos a resaltar algunas de las más importantes para las familias desde el punto de vista psicológico:

2.2.1. Características psicomotoras

Apraxia (dispraxia): Se refiere a la incapacidad de programar el cuerpo para realizar movimientos motores. Es la discapacidad más grave y severa del SR y

puede interferir en cualquier movimiento del cuerpo, incluida la mirada y el habla, dificultando los intentos de la niña con SR de hacer lo que ella quiere. A esto se unen movimientos faciales y manuales involuntarios. Disminuir la frecuencia y duración de éstos suele ser uno de los objetivos prioritarios, con el fin de poder alcanzar otros objetivos fundamentales (alimentación, comunicación...).

2.2.2. Lenguaje y habla

Todo lo visto hasta ahora afecta al desenvolvimiento de su vida diaria y a su desarrollo psicosocial, aunque pueden adquirir ciertas capacidades de autonomía (utilizar el retrete, comer por sí mismas con las manos o con cubiertos y alguna ayuda) y algunas aprenden a usar aparatos de comunicación aumentativa (Hunter, K., 1999). Actualmente sabemos que su lenguaje receptivo es mayor de lo que se pensaba.

2.2.3. Características conductuales y de personalidad

Desconexión social:

Muchas chicas con SR entran en una fase de desconexión social durante el período de regresión, lo que puede ser uno de los aspectos más agotadores de la enfermedad. Aunque pueda parecer que se portan mal, probablemente no es más que el resultado de su confusión. Están irritables e insomnes, lloran durante largos períodos de tiempo, se pueden enfadar mucho si las cosas que les rodean han cambiado y pueden apartar la mirada para evitar cualquier contacto visual.

Conducta:

Se pueden observar grandes fluctuaciones en sus habilidades motoras, su atención y comportamiento incluso en breves periodos de tiempo.

Los terrores nocturnos o del sueño son frecuentes en las primeras etapas, habitualmente sobre la edad de 2 años. Ocurren cuando la niña entra en un sueño profundo muy deprisa. El estrés puede aumentar la probabilidad de terrores nocturnos.

El bruxismo, o rechinar de dientes, aparece sobre todo cuando le salen los dientes definitivos y se reduce con masajes o aparatos ortopédicos. También el Biofeedback ofrece buenos resultados.

Conductas problemáticas, en el sentido de perturbadoras, incontrolables o peligrosas, como golpear, morder, etc. Es necesario llegar a la causa para poder cambiarlo; tratar de entender qué busca con ese comportamiento. Al tiempo, hay que enseñarle otras formas más adaptativas de comunicación. Estas conductas también pueden ser autoagresivas, probablemente explicado por su alto umbral para el dolor. La Naltrexona ha sido útil para estos casos.

2.2.4. Sociales

A pesar de sus dificultades, las niñas y mujeres SR pueden seguir aprendiendo y disfrutando de la familia y amigos hasta la edad madura. Experimentan una gama completa de emociones y muestran su personalidad atractiva cuando toman parte en actividades sociales, educativas y recreativas en casa y en la comunidad.

3. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN: POSIBILIDADES DE PREVENCIÓN, DETECCIÓN TEMPRANA, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

3.1. Diagnóstico y evaluación

En el caso del síndrome de Rett, se hace imprescindible un diagnóstico diferencial, ya que muchas veces aparecen casos diagnosticados como autismo o parálisis cerebral. También, hay que descartar otras posibles enfermedades que pudieran parecerse al SR como el síndrome de Angelman, el síndrome de Prader- Willi, trastornos metabólicos como el déficit de OCT (Ornitol Carbamil Transferasa), trastornos de los ácidos orgánicos y de los aminoácidos, enfermedades de depósito, alteraciones mitocondriales y la enfermedad de Batten.

Una vez se han descartado otros trastornos, hay que pensar en el síndrome de Rett. El médico estudiará a fondo las primeras etapas de su crecimiento y desarrollo y evaluará su historial médico y físico, así como su evolución neurológica.

Para hacer el diagnóstico, los especialistas recurren a los “Criterios Diagnósticos del SR” (establecidos por el Grupo Internacional de Expertos para el Consenso Clínico en Baden-Baden 2001):

