



Síndrome de Rett y autismo

Pineda, M.

El Síndrome de Rett fue descrito inicialmente por Andreas Rett en 1966, presentándose posteriormente en 1982 su descripción clínica detallada en la reunión de la Federación Europea de Neuropediatría celebrada en Norwirherhout, y posterior publicación en la literatura médica de lengua inglesa en 1983, como un síndrome progresivo de autismo, demencia, pérdida de la capacidad de manipulación y aparición de estereotipias de lavado de manos en niñas [1]. En la actualidad estos criterios han sido revisados y actualizados debido a las diferentes variantes que han aparecido en los últimos años, (Tabla I. Criterios de Baden-Baden, 2001).

El S. de Rett tiene unas características clínicas bien definidas [2], conociéndose la forma clásica y las formas atípicas o variantes de este síndrome. El diagnóstico se realiza con los criterios clínicos, pero actualmente se pueden realizar también estudios genéticos.

En la **forma clásica** de S. de Rett, son niñas con un periodo prenatal y perinatal aparentemente normal, que presentan un desarrollo psicomotor normal durante los 6 primeros meses de vida y luego inician una regresión de las habilidades adquiridas. Presentan una disminución de la actividad voluntaria de las manos entre los 6 meses y 5 años de edad, asociado temporalmente a una disfunción de comunicación y contacto social. Pierden el lenguaje expresivo (el balbuceo, la jerga, los monosílabos) y el lenguaje receptivo se deteriora, con afectación del desarrollo psicomotor. Una de las características de este síndrome es la presencia de las típicas estereotipias de manos, en forma de lavado de manos, retorciéndolas/ estrujándolas, haciendo palmas/golpeando, ensalivando, y automatismos de fricción. Aparecen anomalías en la deambulación (marcha apráxica) que se instaura entre el 1 y 4º año del desarrollo motor o nunca logran la adquisición de la marcha. El perímetro craneal es normal al nacer y posteriormente aparece una desaceleración del crecimiento, que ocurre entre los cinco meses y los cuatro años de vida, evolucionando hacia una microcefalia adquirida en la mayoría de ellas. Se instaura un retraso mental grave. Todo este conjunto de síntomas que van apareciendo durante los primeros años del desarrollo de estas niñas, da la posibilidad de un diagnóstico clínico entre los 2 y 5 años de edad.

Existen además unos criterios de soporte diagnóstico que aparecen en el transcurso de esta enfermedad, consisten en la presencia de anomalías del ritmo respiratorio en vigilia: Apneas periódicas, hiperventilación intermitente, periodos de contención de la respiración, emisión forzada de aire y saliva y la presencia de distensión abdominal por deglución de grandes cantidades de aire. Podemos apreciar anomalías del tono muscular con atrofia de las masas musculares y/o distonías. La presencia de trastornos vasomotores periféricos con pies pequeños, hipotróficos, fríos y la presencia de atrofiaciones musculares dístales se hace evidente

al final de la primera década. Algunas de ellas pueden presentar escoliosis y/o cifosis de origen neurológico y también retraso en el crecimiento de la talla.

Los estudios electroencefalográficos nos pueden evidenciar una lentificación de su actividad de base, y patrones intermitentes de ritmos lentos (3-5Hz), con la aparición de descargas paroxísticas con o sin crisis clínicas. En la polisomnografía se puede objetivar una reducción de las fases REM de sueño. En un 50% de estas pacientes aparecen crisis epilépticas. Se pueden constatar anomalías en el patrón de sueño del lactante, con mayor tiempo de sueño diurno.

Existen también unos criterios de exclusión que nos ayudan en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurológicas que en ocasiones presentan signos clínicos comunes especialmente en la fase de deterioro (Tabla 1).

La forma clásica presenta cuatro estadios en su evolución clínica: el primero a partir de los 6 meses de edad en que se aprecia una disminución del interés por jugar. En la segunda etapa, que puede durar semanas o meses, aparece la rápida regresión con perdida en la actividad voluntaria de las manos, asociado a una disfunción de comunicación y rechazo social con manifestaciones autistas, deterioro del lenguaje expresivo y receptivo, aparición de las estereotipias de manos, conductas automutilantes, trastornos del sueño y anomalías en la deambulación. La tercera etapa es de aparente estabilización puede durar meses o años, se evidencia un retraso mental grave, mejoran el contacto visual, pueden presentar crisis epilépticas, y se evidencian los trastornos de la deambulación con anomalías respiratorias. La cuarta etapa se inicia después de los 10 años de edad, dura décadas y se instaura el deterioro motor con la aparición de escoliosis, trastornos tr ficos y se evidencia el retraso de crecimiento. En esta etapa mejoran el contacto visual y social y las convulsiones son menos graves.

Además de la forma clásica de S. de Rett unas formas atípicas o variantes. Para ellas se han creado unos criterios de delineación del fenotipo en las variantes con unos criterios principales de inclusión y otros de soporte (Tabla 1), que nos ayudara al diagnóstico clínico.

Dentro de las formas atípicas descritas en la literatura tenemos la **forma congénita de inicio precoz**, que presentan retraso psicomotor desde el nacimiento, sin periodo de normalidad. Su desarrollo psicomotor es patológico siempre y las pocas adquisiciones las pierden y la gran mayoría no adquiere nunca la deambulación. Su diagnóstico en ocasiones es difícil hasta que no se define el fenotipo t pico de Rett. **La forma con epilepsia precoz, de evolución muy severa. Tiene su inicio entre los 2  y 8  mes de vida con síndrome de West o bien con epilepsia parcial o generalizada rebelde a los fármacos antiepilépticos y patrón del electroencefalograma intercrítico siempre es patológico.**

La **forma con lenguaje conservado**, corresponde a niñas que utilizan algunas palabras o frases cortas, que en aisladas ocasiones pueden ser incluso propositivas, pero se pueden pasar meses y años sin repetirlas. Nunca llegan a desarrollar un lenguaje oral normal. La mayoría de ellas muestran una ausencia de juego espontáneo. En esta variante son poco frecuentes las crisis de epilépticas y pueden no presentar la microcefalia adquirida.



Habitualmente un 40% son diagnosticadas de Autismo y el otro 40% de retraso mental con rasgos autistas.

La **forma frustre** constituye el 15% de las formas atípicas. Presentan un desarrollo normal con regresión entre el 1º y 3º año de vida, conservan parcialmente el uso de las manos y las estereotipias son atípicas o ausentes con poca o nula detención del perímetro craneal. Se suele realizar el diagnóstico clínico definitivo a partir de los 10 - 13 años de edad.

La **forma de regresión tardía** son niñas con retraso mental inespecífico y con un coeficiente intelectual inferior a 50. Inician la regresión entre los 10-15 años de edad y adquieren el fenotipo de Rett durante o después de la pubertad, entre los 16-20 años.

En muchas ocasiones es difícil delimitar a que forma atípica corresponden especialmente entre estas últimas descritas, ya que se pueden solapar y depende de la edad de la paciente. Por ello desde el último Consensus de Baden-Baden del 2001 se han definido los criterios para la delineación del fenotipo en las Variantes

Durante todos estos años, estos criterios nos habían permitido llegar al diagnóstico en las pacientes con las formas típicas cuando se cumplían todos los criterios clínicos de diagnóstico, pero en algunas ocasiones, especialmente en las variantes resultaba muy difícil al no existir ningún marcador genético ni bioquímico.

En España se conoce la existencia de unas 300 pacientes afectas de S. de Rett. (3) aunque se sospecha que este número debe ser mucho mayor ya que los estudios epidemiológicos del S. de Rett realizados en diferentes países nos dan una prevalencia entre 1/12.000 (0.65/10.000) a 1/15.000 (0.41/10.000) de niñas afectas de este trastorno de desarrollo [4].

Desde hace años diferentes grupos de genetistas han intentado encontrar el gen responsable de esta enfermedad en un pequeño grupo de familias con más de una hija afecta de S. de Rett. En los últimos años todos los estudios orientaban a los investigadores a localizar el gen en una región del cromosoma X al ser siempre niñas las afectas. Después de varios años de investigación lograron acercarse a la región Xq28 que eligieron como candidata. Esta región contiene varios cientos de genes, y entonces empezó la larga tarea de ir investigando uno tras otro (E. Hoffman, S. Naidu). Finalmente en 1999 la Dra. R. Amir y cols. del Baylor College de Houston, descubrieron que el 60% de las pacientes con S. de Rett presentaban mutaciones en la región codificante del gen MECP2 (Xq28) (5). El 40% de mutaciones restantes podrían estar en otras regiones y en este momento también creemos que pueden haber otros genes implicados. La presencia de mutaciones en el gen MECP2 si no van acompañadas de los criterios clínicos no confirman el diagnóstico de S. de Rett. Estas mutaciones son "de novo" y dominantes ligadas al cromosoma X, siendo letales en los varones (no llegan a nacer o mueren al poco tiempo de graves encefalopatías). Este gen está sometido al fenómeno de lyonización, inactivación del cromosoma X, lo cual significa que tan solo un cromosoma X manifiesta expresión génica, el otro cromosoma queda



inactivo. Como esta inactivación es arbitraria, el cromosoma X con una copia funcional de MECP2 que se inactiva en algunas células de niñas con el S. de Rett da lugar a una deficiencia parcial que permite sobrevivir y ser un lactante con un desarrollo normal durante un tiempo, hasta que aparecen todos los síntomas. La gravedad de la enfermedad dependerá por ello del tanto por ciento de células que tengan activado el MECP2 mutado. El gen MECP2 codifica para la Methyl CpG-binding protein 2 (MeCP2), y muestra una elevada expresión en cerebro en las últimas semanas de gestación y primer año de vida. Su función es regular e inhibir a otros genes. Su mecanismo es de regulación durante el desarrollo psicomotor, y desde este año sabemos que además no sólo es esencial en el cerebro inmaduro sino que también tiene un papel crítico en la estabilidad y funcionamiento de las neuronas maduras (Bird 2002). Además actúa de forma diferente dependiendo de los tejidos. Un grupo de investigadores ha logrado obtener el ratón Rett y han observado que cuando la proteína está ausente en el cerebro, las lesiones aparecen a las 6 semanas en los ratones varones y a los 6 meses en los ratones hembra (Bird et al 2001).

Esta proteína forma parte de la familia de proteínas metiladas de unión al ADN, las cuales ayudan en la regulación de los genes. La presencia de mutaciones en cualquiera de estas proteínas o en las interacciones entre ellas podrían ser las responsables para las variantes de S. de Rett o bien para otras encefalopatías neonatales severas, retrasos mentales severos de etiología desconocida con rasgos psicóticos y autistas. Hoy día encontramos mutaciones en el gen MECP en el 80% de las formas clásicas de S. de Rett y en el 50% de las variantes.

Pero las manifestaciones clínicas en humanos con mutaciones en el MECP2, han resultado ser más diversas de lo que se esperaba. En estos últimos años se han publicado diversos trabajos que demuestran el amplio espectro fenotípico de las mutaciones de este gen, que se encuentra no solo en el S. de Rett clásico y en formas atípicas, sino que también se han hallado mutaciones en mujeres asintomáticas (madres portadoras), en varones con encefalopatía congénita grave, en varones con S. Rett clásico y mosaicismo somático (Armstrong, 2001), en varones con anomalías cromosómicas (XXY) y sintomatología clínica de S. de Rett, también en varones y hembras con retraso mental familiar, en pacientes con fenotipo de S. de Angelman y en un paciente con autismo (Lamm, 2000). Este gen es muy complejo y sus mecanismos patogénicos se desconocen. Toda esta variabilidad clínica debe estar influenciada por la función reguladora del MECP2 sobre muchos otros genes que tienen un papel muy importante en el desarrollo normal del sistema nervioso central. Hoy en día los estudios están centrados en investigar si el MECP2 es el único gen responsable del S. de Rett o existen otros genes implicados y en buscar mutaciones no sólo en las regiones codificadoras sino también en las amplias regiones reguladoras y recientemente en la región promotora del gen (Monros 2001). En la actualidad diversos grupos científicos en el ámbito internacional investigan otros genes implicados en el S. de Rett para llegar a conocer la función que desempeña el MECP2 sobre el retraso mental y el autismo, se están creando bancos de tejidos nacionales e internacionales de pacientes con espectro autista para



analizar el patrón de expresión del gen MECP2 y de otros genes imprintados en cerebro que sean candidatos funcionales para el autismo.

BIBLIOGRAFÍA

- .- Amir R E, Van den Veyer LB, Wan M, et al.). Rett syndrome is caused by mutation in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nature genet. 1999; 23; 185-188.
- .- Armstrong J, Poo P, Pineda M, Aibar E, Gean E, Catala V, Monros E. Somatic mosaicism for a MECP2 mutation in a boy with classical Rett syndrome and normal karyotype. Ann Neurol. 2001; 692.
- .-Guy et al. Mecp2-null mouse. Nature Genetics 2001; 27; 322-331.
- .- Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O.: A progressive syndrome of autism, dementia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. Annals of Neurology. 1983; 14: 471-479.
- .- Hagberg B. Rett syndrome: Swedish approach to analysis of prevalence and cause. Brain Develop. 1985; 7: 277-280.
- .- Hagberg B. Rett Syndrome Clinical and Biological aspects. Clinics in Developmental medicine. 1993. Mac Keith press. London
- .- Monros E, Armstrong J, Aibar E, Poo P, Canos I, Pineda M. (2001) Spectrum mutations, X chromosome inactivation analysis and clinical correlations in a series of Spanish Rett syndrome patients. Brain Developm. 2001; 27:322-331.
- Pineda M, Aracil A, Espada M, Cobo E, et al. Síndrome de Rett en la población Española. Rev Esp Neurol. 1999; 28 (161)145-149.
- .- The Rett Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. Annals Neurology. 1988; 23: 425-428.

TABLA I

CRITERIOS DE DIAGNOSTICO PARA EL SINDROME DE RETT CLASICO
Establecidos por el Consenso del grupo de trabajo. BADEN-BADEN 2001.

1) Criterios necesarios

- Periodo prenatal y perinatal aparentemente normal.
- Desarrollo psicomotor aparentemente normal durante los 6 primeros meses de vida.
- Perímetro craneal normal al nacer
- Desaceleración del perímetro craneal entre los 5 meses y los 4 años de vida.
- Disminución de la actividad voluntaria de las manos entre los 6 meses y 5 años de edad, asociado temporalmente a una disfunción de comunicación y rechazo social.
- Lenguaje expresivo y receptivo muy deteriorado con afectación del desarrollo psicomotor.
- Estereotipias de manos, retorciéndolas/ estrujándolas, haciendo palmas/golpeando, ensalivando, lavado de manos y automatismos de fricción.
- Anomalías en la deambulación o no adquisición de la marcha.
- Posibilidad de un diagnóstico clínico entre los 2 y 5 años de edad.

2) Criterios de soporte

- Anomalías del ritmo respiratorio en vigilia.
 - Apneas periódicas en vigilia.
 - Hiperventilación intermitente
 - Periodos de contener la respiración.
 - Emisión forzada de aire y saliva.
 - Distensión abdominal por deglución de grandes cantidades de aire.
- Anomalías EEG
 - Ritmo de base lento en vigilia y patrones intermitentes de ritmos lentos (3-5Hz)
 - Descargas paroxísticas con o sin crisis clínicas.
- Convulsiones
- Anomalías del tono muscular con atrofia de las masas musculares y/o distonías
- Trastornos vasomotores periféricos
- Escoliosis / cifosis.
- Retraso en el crecimiento (talla)
- Pies pequeños hipotróficos y fríos
- Anomalías en el patrón de sueño del lactante, con mayor tiempo de sueño diurno.

3) Criterios de exclusión

- Evidencia de un retraso en el crecimiento intrauterino
- Organomegalia u otros signos de enfermedad de depósito.
- Retinopatía o atrofia óptica
- Presencia de un trastorno metabólico o neurológico progresivo.
- Patologías neurológicas secundarias por infecciones graves o traumatismos craneales.

DELINEACIÓN DEL FENOTIPO EN LAS VARIANTES DE SINDROME DE RETT

Criterios de Inclusión: -. Al menos 3 de los 6 criterios principales



-. Al menos 6 de los 11 criterios de soporte

Criterios principales: 1. Ausencia o reducción de las habilidades manuales
2. Pérdida del lenguaje/ jerga
3. Pérdida de las habilidades para comunicarse
4. Desaceleración del crecimiento cefálico
5. Estereotipias manuales
6. Trastorno del desarrollo con un perfil de S. de Rett.

Criterios de soporte: 1. Anomalías del ritmo respiratorio
2. Bruxismo
3. Escoliosis / cifosis
4. Amiotrofias de extremidades inferiores
5. Pies fríos y cianóticos
6. Aerofagia
7. Deambulación anormal o ausente
8. Trastornos del sueño
9. Señalar con la mirada característica del S de Rett
10. Gran tolerancia al dolor
11. Crisis de risa o gritos