
SINDROME DE RETT: CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Natalia Mabel Blanco, Virginia Soledad Manresa, Gisela Jorgelina Mesch
Dr. Mauricio Javier Melgarejo

Resumen:

El síndrome de Rett es un trastorno neurológico de base genética. Fue descrito en 1966 por el doctor Andreas Rett. El síndrome afecta casi exclusivamente a niñas y mujeres.

Los aspectos clínicos más representativos son: regresión psicomotora, movimientos estereotipados, marcha atáxica y conductas autísticas.

El diagnóstico depende de la información sobre las primeras etapas del crecimiento de la niña, del desarrollo y evaluación continua de la historia clínica, y del estado físico y neurológico de la niña. El diagnóstico del síndrome de Rett es descriptivo y basado en un conjunto de signos y síntomas, pero no es etiológico. Sobre la base de los criterios de diagnóstico establecidos internacionalmente se puede diferenciar las niñas portadoras de un síndrome de Rett clásico de un síndrome de Rett atípico.

Debido a que es un trastorno poco común, se sabe muy poco sobre la esperanza de vida y la pronóstico a largo plazo.

No existe cura para el síndrome de Rett. El tratamiento del trastorno es sintomático y de apoyo, requiriendo un esquema multidisciplinario.

Summary:

The syndrome of Rett is a neurological upheaval of genetic base. It was described in 1966 by Doctor Andreas Rett. The syndrome almost exclusively affects to children and women.

The more representative clinical aspects are: psychomotor regression, stereotyped movements, ataxic march and autistic conducts.

The diagnosis depends of the information on the first stages of the growth of the girl, of the development and continuous evaluation of clinical history, and the physical and neurological state of the girl. The diagnosis of syndrome of Rett is descriptive and it is based on a set of signs and symptoms, but is not etiological. On the base of the criterion of diagnosis established internationally it is possible to differentiate the children carrier of classic syndrome of Rett from atypical syndrome of Rett.

Because it is not common upheaval, one knows very little on the life expectancy and the prognosis in the long term.

Not exist cures for syndrome of Rett. The treatment of the upheaval is symptomatic and of support, requiring a multidisciplinary scheme.

INTRODUCCION

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno neurodegenerativo infantil, caracterizado por una evolución normal inicial con un cuadro clínico característico. Ocurre solo en niñas y mujeres, la mayoría de los casos son esporádicos y es genéticamente determinado.

Este síndrome fue descrito por primera vez por Andreas Rett, en 1966, pediatra de la Universidad de Viena quien reportó en Alemania casos de niñas que habían desarrollado regresión mental en edades tempranas de vida; pero el trastorno fue reconocido en forma generalizada solo después de la publicación de un segundo artículo en 1983 ⁽¹⁻⁹⁾.

La evolución del síndrome de Rett, incluyendo la edad de inicio y la gravedad de los síntomas, varía de niña a niña. Sin embargo, antes de que los síntomas comiencen, la niña parece estar creciendo y desarrollándose normalmente. Luego, aparecen gradualmente síntomas mentales y físicos ⁽¹⁾.

El SR es una enfermedad desafiante para la mayoría de las familias que afecta. Aunque muchas de las niñas con el trastorno llegan a

vivir más de 40 años, sus vidas frecuentemente no son fáciles. Muchas de ellas no pueden caminar o hablar y tiene que comunicarse con sus ojos. Necesitan educación, dietas, y tratamientos especiales para sus varios problemas. La mayoría de niñas con el SR no se pueden cuidar y necesitan a alguien que las cuide el resto de sus vidas.

INCIDENCIA

Afecta a todas las razas y es la segunda causa más común de retraso mental grave en el sexo femenino (después del síndrome de Down), y ha sido reportado en más de 40 países 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 el tipo clásico, su incidencia es de 1 por cada 15.000 nacimientos de niñas vivas. Estudios epidemiológicos suecos han sugerido un prevalencia de 1 por 10.000, pero investigaciones más recientes en Noruega e Italia muestran tasas de 2 por 10.000 ^(1-5,10).

En la actualidad, los estudios epidemiológicos de retraso mental indican que existe una prevalencia en la población infantil de 2-3 %. De ellos en el 30% de los casos se desconoce su causa y lo consideran idiopático, y en realidad puede ser la expresión de un SR ^(1,2).

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

En octubre de 1999, la Dra. R. Amir y Cols. Identificaron el gen responsable de la enfermedad en la mayoría de los pacientes: aproximadamente el 80% de las afectadas del SR clásico (SRC) tienen mutaciones de novo en la región codificante del gen MECP2, que se encuentra en la banda 8 de la región 2 del brazo largo del cromosoma X (Xq 28). En los pacientes en que no hay esta mutación, se puede deber a que presentan mutaciones en regiones del gen no analizadas o que exista otro gen implicado también en la enfermedad ^(1,3,5-7,9).

El gen MECP2 codifica una proteína, la MeCP2, que tiene la función de silenciar otros genes, que deben dejar de actuar de forma sincronizada para regular el desarrollo del cerebro. La actuación de ciertos genes, fuera del tiempo que les corresponde, genera alteraciones en el desarrollo del cerebro ^(3,5,8). Se ha sugerido que la inactivación del cromosoma X por los diferentes tipos de mutaciones del gen MECP2, contribuye a la heterogeneidad fenotípica del SRC y sus variantes ⁽⁸⁾.

La hipótesis tradicionalmente propuesta para explicar el predominio de pacientes de sexo femenino es la letalidad embriológica o perinatal de la mutación en individuos del sexo masculino (homocigóticos para los genes del cromosoma X). No obstante, existen niños con mutaciones en el gen MECP2 que nacen y sobreviven durante un año o más tiempo. Además, hay que añadir que no se observa una tasa superior de abortos espontáneos en madres de pacientes con SR, lo cual sería de esperar si hubiera letalidad embriológica ⁽⁵⁾.

Las mutaciones ocurren en el esperma del padre, en el cromosoma X, por lo que los hijos varones en su mayoría, son sanos (el padre transmite el cromosoma Y a los hijos varones). En algún caso se ha visto que la madre sana era en realidad portadora, y no se conoce con seguridad por qué no manifestaba ningún síntoma.

El riesgo de tener otra hija con síndrome de Rett es muy bajo (1%), aunque es importante realizar un examen genético de los padres para valorar el riesgo de recurrencia. ^(3,5,8)

Los estudios genéticos moleculares más recientes prácticamente descartan que el cromosoma X este implicado. En la actualidad se ha propuesto la investigación de anomalías en el brazo corto del cromosoma 11, ya que en el se localizan los genes para el brain-derived neuro-

trophic factor, el insulin-like growth factor, el receptor de dopamina D4 y la tiroxina hidroxilasa ⁽¹⁰⁾.

CLINICA:

Los aspectos clínicos más representativos son: regresión psicomotora, movimientos estereotipados, marcha atáxica y conductas autísticas ⁽³⁾.

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 estereotipias 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 episodios de hiperventilación, aerofagia, y crisis epilépticas ^(1-3,5).

Es el único síndrome específico incluido en el DSM-IV y el CIE-10 entre los trastornos generalizados del desarrollo con lo cual se nos da a entender que se trata de una entidad bien definida ^(3,4,7,10)

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 periférico para esta enfermedad: a) disfunción corticosubcortical fronto-temporo-parietal y del sistema lúndico 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 neuronopática y/o de neuropatía periférica, g) complicaciones esqueléticas tónico posturales, h) disfunción pseudobulbar, i) disfunción autonómica, y j) disfunción de la sensibilidad al dolor. Este agrupamiento facilita su diagnóstico y atención integral ⁽¹⁾.

En la evolución de los diferentes signos y síntomas alternan fases de mayor y menor progresión, con ligeros matices diferenciales de una a otra niña, aún sin perder el aire "familiar" que les proporciona el compartir los criterios admitidos por unanimidad; se establecen inicialmente cuatro estadios evolutivos que se mantienen con pequeñas modificaciones y algunos puntos añadidos, fruto de las observaciones de los últimos años (anexo 1) ^(8,9).

En el **estadio I**, la edad de comienzo se adelanta a los 5 meses, como punto añadido, aunque esta precisión es difícil de discernir; no ocurre así en lo concerniente al retraso postural temprano y el desarrollo psicomotor disociado. Se precisa también, en el sistema original, el retraso en el desarrollo en lugar de la

detención del mismo, como se contemplaba en la descripción de los estadios en 1986 y se señala la poca anormalidad significativa de este retraso, con la salvedad del SRC, fenotipo III.

En el **estadio II** se limita la duración del deterioro rápido a 1 año aproximadamente, período, a veces, difícil de aprehender, y se puntualiza, en los puntos añadidos, la pérdida de los logros adquiridos; se señala también la presencia del contacto ocular y, en algunos casos de SRC, de crisis epilépticas; ambos hallazgos no se presentan en los estadios de 1986.

En el **estadio III** –matiza el comienzo al final del estadio II– se señala el comienzo de alguna restitución comunicativa, difícil de apreciar, y no se vislumbra la frecuencia de la epilepsia, que es un hecho incontestable en un alto porcentaje de SR. En los puntos añadidos expone el *wake-up* observado en algunos SR, y las niñas que no han adquirido la marcha autónoma a los 10 años pasan al estadio IV-B. Algunas pacientes mantienen la deambulación durante décadas. Es en este estadio en el que algunas niñas presentan una cierta mejoría en la comunicación, probablemente más aparente que real, en la mayoría; pronuncian algunas de las palabras que habían aprendido antes de la regresión, aunque es difícil pronunciarse sobre si tienen sentido propositivo o las dicen al libre albedrío; también se puede observar que cogen algunas cosas pequeñas, que tiran o manosean, como si las sobaran- lo que denominamos “vehicular” las estereotipias -; si son chucherías, patatas fritas o golosinas se las llevan a la boca.

En el **estadio IV** se matiza también el inicio de la terminación del estadio III. Se denomina el estadio IV-A el de las niñas andadoras previas que pierden la deambulación y pasan a la silla de ruedas, y estadio IV-B – como hemos expuesto anteriormente-, a las que a los 10 años no han conseguido andar y han mostrado siempre dependencia a la silla de ruedas. No se precisan algunos aspectos reseñados en 1986, como la afectación motora, habitualmente mixta, con signos piramidales y extrapiramidales, y la importancia de los trastornos tróficos y vasomotores que comienzan a manifestarse en el estadio III ^(1, 5, 8, 10).

Se ha insistido en la necesidad de diferenciar las crisis epilépticas de otros fenómenos acaecidos en el SR – gritos, sacudidas, contracturas, mirada fija, apnea, paroxismos distónicos- , que pueden tomarse equivocadamente como epilépticos. La evolución de las crisis es muy variable, inicialmente se estimó que la evolución era benigna con fácil control terapéutico, mientras que en la actualidad se admite que el 30 – 50% de las niñas afectadas presentan un pobre control crítico o crisis fármacoresistente. La tipología crítica es muy

resistente. La tipología crítica es muy variable; se han descrito crisis tónicas generalizadas, tonicoclónicas generalizadas, parciales complejas, parciales simples, ausencias atípicas, crisis mioclónicas, crisis atónicas, y epilepsia fotosensible. Las crisis pueden presentarse tanto en vigilia como en el sueño, aunque tiene tendencia a desencadenarse al despertar, y con menor frecuencia en el adormecimiento. Las crisis nocturnas pueden contribuir al aparente incremento de las muertes súbitas ocurridas durante el sueño ⁽⁹⁾.

La incidencia de muerte súbita en el recién nacido es mayor que en la población general y se ha postulado la baja frecuencia cardíaca de estas niñas como otra causa relacionada. Esta característica es propia de estadios avanzados del SR, con intervalos QT del ECG prolongados. No está todavía claro si los trastornos del ritmo cardíaco son un efecto directo del genotipo o de las manifestaciones de la afectación SNC en el SR ⁽⁷⁾.

Muchas niñas muestran también problemas conductuales y emocionales, incluyendo ansiedad, bajo estado anímico y conducta auto agresiva ⁽³⁾.

En un tercio de los casos, la muerte acontece durante los primeros 20 años de vida, sobretudo durante la noche, no está relacionada con crisis epilépticas, y, por ahora, no existe una explicación ⁽⁵⁾.

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico suele ser difícil, ya que comparte características con varias enfermedades psiquiátricas y degenerativas ⁽⁴⁾.

El diagnóstico del SR se lleva a cabo por la observación y la valoración clínica, al no existir un marcador bioquímico, morfológico, neurofisiológico, citogenético o molecular que facilite la determinación del síndrome ⁽⁹⁾. Debe sospecharse en pacientes del sexo femenino, con diagnóstico de parálisis cerebral infantil o retardo mental idiopático al apoyarse en criterios establecidos internacionalmente en 1988 que incluyen criterios necesarios, complementarios y componentes de exclusión (anexo 2) ^(1, 5, 6, 9, 11). Se considera que los primeros tienen que presentarse obligatoriamente, los segundos pueden presentarse o ausentarse y la presencia de uno o más de los terceros excluye el diagnóstico. ⁽⁸⁾.

Entre estos criterios se encuentran algunas discinesias como la distonía, las estereotipias manuales y la apraxia de la marcha. Sin embargo, puede haber otras discinesias que no estén bien descritas como los movimientos estereotipados del tronco, la cabeza o los miembros inferiores, temblor, corea, mioclonias, rigidez y anomalías de la marcha ⁽⁶⁾. Las crisis epilépticas parciales complejas se distin-

guen de las estereotipias porque en las crisis epilépticas parciales se da un cierto grado de trastorno de conciencia y, además, es evidente una clara actividad encefalográfica paroxística durante los episodios ⁽¹²⁾.

Cuando se cumplen con todas 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 (anexo 3) ^(1, 5, 8, 11)

Se establecieron tres subgrupos o fenotipos clínicos del SRC: Fenotipo I o SRC ambulante, fenotipo II o SRC ambulante transitorio, y fenotipo III o SRC no ambulante ⁽⁸⁾.

En las formas atípicas aparecen más tarde las estereotipias, así como la edad de adquisición y pérdida de la sedestación, deambulación y prensión, y también la edad en la que se realiza el diagnóstico. El porcentaje de pacientes que desarrollan lenguaje y que no presentan retraso del crecimiento es más alto en las formas típicas. Como era de esperar, en las formas atípicas el porcentaje de pacientes que conservan la prensión y andan por sí solas comparativamente es más elevado ^(2, 5, 11).

Hagberg y col describieron 5 tipos de variantes (anexo 4):

- Forma con epilepsia precoz: estas pacientes, aunque cumplan con los criterios del SRC, inician los síntomas antes de los 6 meses de edad y la presentación clínica inicial esta dominada por las crisis epilépticas.
- Forma congénita: en esta forma nunca se experimento un período de normalidad en el desarrollo psicomotor, aunque las pacientes cumplan los criterios del SRC.
- Forma de regresión tardía: la regresión del desarrollo psicomotor se manifiesta más tarde (generalmente después de los 4 años) y de forma más insidiosa.
- Forma frustre: el curso clínico es más leve, incompleto y prolongado. La regresión se produce habitualmente entre el primer y el tercer año de vida, pero no es tan grave como el SRC, llegando a la pubertad con el cuadro clínico completo. El uso de las manos puede estar preservado y las estereotipias pueden ser mínimas o atípicas. Generalmente no presentan microcefalia ni baja estatura. Esta es la variante del SR más frecuente.
- Forma con conservación del lenguaje: estas pacientes, tras la fase de regresión, consiguen pronunciar palabras que habían aprendido antes de manifestarse la enfermedad.
- Otras variantes posibles:

- SR provisional o potencial: se trata de niñas pequeñas, entre uno y tres años, con retraso psicomotor inexplicado y/o pérdida de las habilidades funcionales, particularmente logros manuales adquiridos.
- Variante casos familiares atípicos: existen familias con mas de dos miembros potenciales candidatos a SR que muestran marcadas diferencias en las desviaciones del desarrollo entre ellos; uno de los miembros tiene un SRC y el/los otro/s pueden presentar patrones conductuales autistas, retraso mental o ambos.
- Variante variabilidad gemelos mono-cigotos: con o sin concordancia fenotípica entre ellos.

Los casos descritos en la literatura de niños con SR corresponden a varones con un cariotipo 47 XYY y en hermanos de niñas con SR familiar, que provoca frecuentemente encefalopatías letales en la infancia. Excepcionalmente, el SR en niños puede manifestarse como una encefalopatía no letal con un curso semejante al del sexo femenino ^(5, 11).

Además de los criterios clínicos ya establecidos, se ha informado de anomalías óseas, estas incluyen menor tamaño del 4 o 5 metacarpiano, 4 metatarsiano corto, cubito corto, y pie pequeño. También se describen alteraciones estructurales por resonancia magnética del cráneo, como incremento del 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 ⁽¹⁾.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

No sorprende que en el proceso diagnóstico de estas niñas suela plantearse la duda respecto a los otros trastornos del grupo incluidas en el DSM. Las alteraciones precoces de la interacción social evocan el autismo infantil. El trastorno desintegrador infantil comienza entre los 2 y los 10 años de edad en un niño hasta entonces normal ^(4, 10). Podría decirse que se trata de un trastorno autista de inicio tardío. Se recomienda la prueba de Bo Olsson en el diagnóstico diferencial entre autismo de Kanner y SR ⁽¹³⁾. La enfermedad de Asperger se caracteriza por el fallo en el uso pragmático del lenguaje, aunque no muestra retraso grave del desarrollo cognitivo, ni del lenguaje verbal en la esfera formal. Por otra parte, todos estos trastornos son más frecuentes en varones, y en ninguno de ellos se observa disminución del PC, ataxia, apraxia, estereotipias manuales, bruxismo, ni el patrón ventilatorio característico del SR.

El deterioro cognitivo siempre forma parte de este síndrome. De hecho, las niñas con SR parecen tener un patrón cognitivo similar al de las niñas con retraso mental profundo sin SR pero manifiestan menos conductas comunicativas. Por lo tanto el retraso mental es otro diagnóstico diferencial.

Aunque en el SR se observa la pérdida de funciones entre el primer y el quinto año de vida, después se advierte una estabilización, circunstancia que lo diferencia de la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas de la niñez. El SR también debe diferenciarse de las enfermedades secuelas a una agresión pre, peri o postnatal del SNC y de las debidas a otras enfermedades genéticas.

Otros diagnósticos diferenciales incluyen al síndrome de Angelman en el cual no hay pérdida de habilidades, sino un retardo simple y una proporción sexual inespecífica, y el síndrome de Prader – Willi en el cual hay ausencia de microcefalia y presencia de un retardo mental leve^(3, 4).

PRONOSTICO:

Podemos decir que cuanto más precoz es la aparición de los signos clínicos, más grave son las formas clínicas.

Un dato pronóstico de gran importancia es que la epilepsia padecida por estas pacientes, incluso cuando es rebelde a los fármacos anti-epilépticos, no interfiere en la conservación de la deambulación autónoma⁽²⁾.

Aunque se conoce poco sobre las expectativas de vida, se cree que una joven con SR, tiene alrededor del 95% de oportunidad de sobrepasar los 25 años de edad.

TRATAMIENTO:

En cuanto al aspecto relativo al tratamiento, no existe cura para el SR. Hoy en día el tratamiento del trastorno es sintomático y de apoyo, requiriendo un esquema multidisciplinario.

Pueden requerirse medicamentos para controlar las irregularidades respiratorias y las dificultades motoras, y se pueden utilizar drogas anti-epilépticas para controlar las convulsiones. Los anticonvulsivantes más conocidos son: Carbamacepina, Acido Valproico y Fenobarbital. La epilepsia solo se muestra largos años resistentes a los fármacos en un tercio de los casos.

Las frecuentes anomalías del sueño con despertares y risa convulsiva pueden ser mejoradas con melatonina, según un ensayo reciente que precisa replicación.

Debe haber supervisión regular para la escoliosis y las posibles anomalías del corazón. Algunos niños pueden requerir equipos y ayuda especial, tales como soportes para detener la escoliosis, férulas, tirantes o tablillas

para modificar los movimientos de las manos, para tratar los “pies de bailarina”, etc. El tratamiento ortopédico o quirúrgico de la escoliosis puede conseguir que esta no llegue a causar graves dificultades respiratorias.

Los programas alimenticios evitan la desnutrición, el aumento de peso y los disturbios del crecimiento. El manejo del estreñimiento se maneja con la ingesta de fluidos, una dieta rica en fibras y la realización de ejercicios. Es importante evitar el uso prolongado de laxantes, supositorios o enemas.

La terapia ocupacional (en la cual los terapeutas ayudan a las niñas a desarrollar las capacidades necesarias para realizar actividades autónomas, por ejemplo, vestirse, alimentarse y realizar labores artísticas o artesanales), la fisioterapia, la musicoterapia y la hidroterapia pueden prolongar la movilidad y la calidad de vida de estas pacientes. El tratamiento fisioterapéutico y de rehabilitación ayuda a mantener las habilidades motoras por el mayor tiempo posible, mejorando la ataxia, los movimientos involuntarios, la hipertonia y la apraxia. La musicoterapia constituye un modo alternativo de contacto.

También se pueden requerir en algunos casos servicios especiales académicos, sociales, vocacionales, y de ayuda.

El tratamiento Psicopedagógico tiene como objetivo el mejoramiento de las capacidades cognitivas⁽¹⁰⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Coronel Carvajal C. Síndrome de Rett: un nuevo reto para los pediatras. Revisión bibliográfica. Rev Cubana Pediat 2002; abr-jun; 74 (2):162-167
2. Pineda M, Aracil A, Vernet A, Espada M, Cobo E, Arteaga R y col. Estadio del síndrome de Rett en la población española. Rev Neurol 1999;28(161):105-109
3. Artigas-Pallares J, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M. El autismo sindrómico: Síndrome de base genética asociados a autismo. Rev Neurol 2005;40(1):151-162
4. Borges-González S, Rodríguez-Perrett N, Ferrando-Pollak M. Síndrome de Rett: descripción clínica y diagnóstico diferencial. Rev Neurol 2002;34(7):698-699
5. Temudo T. Síndrome de Rett. Características clínicas y avances genéticos. Rev Neurol 2002;34(1):54-58
6. Temudo T. Discinesia en el síndrome de Rett. Rev Neurol 2005;40(Supl 1):167-171
7. Panossian, SI, Duro EA. Taquiarritmias como primera manifestación en un síndrome de Rett clásico. Rev Neurol 2004;39(3):299-300
8. Nieto-Barrera M, Nieto-Jiménez, Siljestrom ML. Fenotipos clínicos del síndrome de Rett clásico. Rev Neurol 2003;36(Supl 1):146-152
9. Nieto-Barrera M, Nieto-Jiménez, Siljestrom ML, Díaz F, Campaña C, Sánchez ML, Ruiz Del Portal L. Evolución de las crisis epilépticas en el síndrome de Rett. Rev Neurol 1999;28(5):449-453
10. Narbona J. El síndrome de Rett como patología de la hodogénesis. Rev Neurol 1999;28(161):97-101
11. Nieto-Barrera M. Formas atípicas del síndrome de Rett. Rev Neurol 1999;28(161):101-104
12. Fernández- Álvarez E. Estereotipias primarias frente a estereotipias secundaria. Rev Neurol 2004;38(1):21-23
13. Velásquez Argota J, Lozano Pérez T. El diagnóstico positivo del autismo infantil. Rev Cubana Pediat 1996;68(2):105-112

Anexo 1

Sistema de clasificación original	Puntos añadidos
<p>Estadio I: estancamiento de inicio temprano.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad de inicio: 6 -18 meses. • Retardo en el progreso de desarrollo • Patrón de desarrollo aun no francamente anormal. • Duración: entre semanas y meses. <p>Estadio II: regresión rápida del desarrollo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Estadio III: período pseudo estacionario</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Estadio IV: deterioro motor tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicio: cuando cesa la ambulación en el estadio III • Dependencia completa a silla de ruedas • Discapacidad grave: atrofia y deformidad distal • Duración : décadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio desde los 5 meses • Retraso postural temprano • Desarrollo disociado • Se arrastra sentado (Bottom- Shufflers) <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de los logros adquiridos: uso de los dedos, balbuceos / palabras, juego activo • Ocasionalmente “ en otro mundo” • Contacto ocular preservado • Problemas de respiración todavía modestos • Crisis solamente en el 15% <ul style="list-style-type: none"> • Período de despertar (wake up) • Apraxia / dispraxia manuales prominentes <p>Estadio III / IV: paciente no ambulatorio</p> <p>Estadio IV-A: previamente ambulatoria, ahora no ambulatoria.</p> <p>Estadio IV-B: nunca ambulatoria</p>

Fuente: referencia bibliográfica números 1, 5, 8, 10

Anexo 2

Criterios necesarios:	
<p>No todos se dan necesariamente</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Período pre y perinatal aparentemente normal. 2. Desarrollo psicomotor aparentemente normal hasta los 6 meses (entre 12 y 18 meses en ocasiones). 3. El perímetro craneal al nacimiento es normal. 4. Retardo en el crecimiento cefálico entre los 6 meses y los 4 años. 5. Pérdida de la utilización voluntaria de las manos entre los 6 meses y 5 años. Se acompaña de deterioro en la capacidad de comunicación y comportamiento social. 	<ol style="list-style-type: none"> 6. Ausencia de desarrollo del lenguaje o un lenguaje muy rudimentario junto con retraso psicomotor severo. Pérdida de balbuceos adquiridos / palabras aprendidas. 7. Estereotipias manuales de torsión/presión, golpeo/palmeo, frotamiento/lavado de manos / estirado de lengua/ ensalivado / bruxismo. 8. Alteración de la marcha (apraxia) o no adquisición de la deambulación y apraxia/ataxia de tronco entre 1-4 años. 9. Apariencia de deficiencia mental obvia. 10. El diagnóstico de certeza se realiza a partir de los 2 a 5 años
Criterios de soporte:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Anomalías del ritmo respiratorio en vigilia. 2. Apneas periódicas en vigilia. 3. Hiperventilación intermitente 4. Períodos de contener la respiración. 5. Emisión forzada de aire y saliva. 6. Distensión abdominal por deglución de grandes cantidades de aire. 7. Anomalías EEG (Electroencefalograma) 8. Actividad de base lenta con períodos rítmicos – intermitentes de 3-5 Hz. 9. Descargas paroxísticas epileptiformes con o sin crisis clínicas. 	<ol style="list-style-type: none"> 10. Convulsiones / epilepsia: varios tipos de crisis. 11. Signos de espasticidad - Anomalías del tono muscular con atrofia de las masas musculares y/o distonías 12. Trastornos vasomotores periféricos 13. Cifosis / escoliosis de tipo neurogénico 14. Retraso en el crecimiento (talla). 15. Pies pequeños hipotróficos y fríos. 16. Anomalías en el patrón de sueño del lactante, con mayor tiempo de sueño diurno.
Criterios de exclusión:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Retraso en el crecimiento dentro del útero. 2. Signos clínicos de alguna enfermedad de depósito u organomegalia (aumento crecimiento de órganos). 3. Atrofia del nervio óptico / retinopatías. 4. Tamaño pequeño del cráneo (microcefalia) congénito (desde el nacimiento). 	<ol style="list-style-type: none"> 5. Enfermedad metabólica conocida o una enfermedad neurológica progresiva. 6. Enfermedad neurológica adquirida a raíz de una infección grave o traumatismo craneoencefálico severo o evidencia de daño cerebral adquirido prenatalmente.

Fuente: referencia bibliográfica 1, 5, 6, 8-11

Anexo 3

Criterios de diagnóstico para las formas no clásicas o atípicas:
<p>Criterios de inclusión:</p> <p>Al menos 3 de los siguientes criterios principales:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ausencia o reducción de las habilidades manuales. 2. Pérdida del lenguaje/jerga. 3. Pérdida de las habilidades para comunicarse. 4. Desaceleración del crecimiento de la cabeza. 5. Estereotipias manuales. 6. Trastorno del desarrollo con un perfil de S. de Rett. <p>Al menos 6 de los 11 criterios de soporte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anomalías del ritmo respiratorio. 2. Bruxismo (rechinar dientes). 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 Síndrome de Rett. 10. Gran tolerancia al dolor. 11. Crisis de risa o gritos.

Fuente: Referencia bibliográfica 1, 6-8

Anexo 4

Expresiones fenotípicas del SR. Hagberg, 1995	
I. SR clásico en mujer	Subtipo: comienzo
II. SR atípico en mujer	precoz con crisis
<p>Formas frustradas</p> <p style="padding-left: 20px;">Original (mayores de 13 años de edad)</p> <p style="padding-left: 20px;">Provisional (10 - 13 años de edad)</p> <p>Regresión infantil tardía</p> <p>Lenguaje conservado</p> <p>Congénito</p> <p>Otras variantes</p> <p style="padding-left: 20px;">Provisional o potencial</p> <p style="padding-left: 20px;">Variante casos familiares atípicos</p> <p style="padding-left: 20px;">Variante variabilidad gemelo monocigotos</p>	
III. SR en varón	

Fuente: Referencia Bibliográfica 1,8, 11