

SINDROME DE RETT

Villalba Herrera Ericka Wendie¹
 Colaboración: Quispe Quelca Jhovana²

RESUMEN

El Síndrome de Rett es un complejo proceso de deterioro psicomotriz infantil que empieza en la primera infancia y afecta casi exclusivamente a niñas. Se manifiesta por la detención del desarrollo y maduración cerebral, caracterizado por una regresión en el desarrollo psicomotor, desaceleración del crecimiento craneal, pérdida de implicación social en las primeras etapas, pérdida del lenguaje expresivo, entre otras manifestaciones clínicas, que incluso pueden ser confundidas con autismo o demencia infantil.

Su origen está asociado a una alteración o mutación de un gen del cromosoma X llamado MECP2, razón por la cual encontrar este síndrome en niños es muy infrecuente, ya que al poseer un solo cromosoma X la mutación de este será letal provocando la muerte.

El desarrollo de este síndrome se evidenciará en cuatro etapas o estadios bien definidos que se inician desde el quinto mes de vida del infante, que en orden cronológico son: etapa de estancamiento, etapa de regresión del desarrollo, etapa pseudoestacionaria y finalmente una etapa de deterioro motor tardío. La característica esencial de este síndrome es el desarrollo de múltiples déficits específicos tras un período de funcionamiento normal después del nacimiento.

PALABRAS CLAVE

Síndrome. Cromosoma. Mutación. Ataxia. Apraxia. Espasticidad.

¹ Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA.
² Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA.

ABSTRACT

Rett Syndrome is a complex process of child psychomotor impairment begins in early childhood and almost exclusively affects girls. It is manifested by the arrest of brain development and maturation, characterized by a regression in psychomotor development, deceleration of head growth, loss of social involvement in the early stages, loss of expressive language, among other clinical manifestations, which may even be confused with infantile autism or dementia.

Its origin is associated with an alteration or mutation of a gene on the X chromosome called MECP2, which is why finding this syndrome in children is very rare, and that possess a single X chromosome this mutation will be lethal killing.

The development of this syndrome is evidenced in four well-defined steps or stages that start from the fifth month of life the infant, which in chronological order are: stage of stagnation, regression stage of development, pseudo stationary stage and finally a stage of late motor deterioration. The essential feature of this syndrome is the development of multiple specific deficits following a period of normal functioning after birth.

KEYWORDS

Syndrome. Chromosome. Mutation. Ataxia. Apraxia. Spasticity.

INTRODUCCION

El Síndrome de Rett es un trastorno neurológico de base genética que afecta aproximadamente a 1 de cada 10000-15000 niñas nacidas vivas, y se

caracteriza por un proceso de crecimiento aparentemente normal al inicio de la vida con un posterior retroceso del desarrollo psicomotriz.

Este cuadro es un proceso neurodegenerativo progresivo que se manifiesta por un trastorno general del desarrollo del individuo afectado que producirá alteraciones en la comunicación, intelecto, motricidad fina y gruesa.

Básicamente se distinguen rasgos característicos de este síndrome a partir de los seis meses de vida, como la pérdida espontánea, persistente y progresiva de habilidades motoras y cognitivas que la niña ya había desarrollado con anterioridad, a la cual se le suman otras manifestaciones clínicas como la apraxia, ataxia, autismo, retraso mental, convulsiones y movimientos repetitivos estereotipados de las manos.¹

Este síndrome debe su nombre al médico austriaco Andreas Rett, quien lo descubrió en el año 1966 y lo describió como resultado de un estudio que realizó con niñas que padecían de regresión mental en edades tempranas de la vida pero que parecían haber tenido un desarrollo aparentemente normal hasta aproximadamente los 6 meses de edad.^{1,3}

ETIOPATOGENIA

Este síndrome que se presenta en niñas y cuya causa no está identificada ni confirmada se relaciona a una mutación en la región codificante del gen MECP2 del cromosoma X dominante en el extremo distal de su brazo largo (Xq28).

Esta región codificante es el fragmento del gen que dará lugar o codificará a la proteína metilo citosina de enlace 2 (MeCP2), la cual se une al DNA y tiene la

función de silenciar otros genes, es decir, indicar a otros genes cuando dejar de funcionar, desconectándolos. Por lo tanto se considera a MECP2 (no confundir gen con proteína MeCP2) como un gen regulador de otros genes que tiene una función importante a nivel cerebral aunque aún se desconoce por completo su mecanismo de acción.^{3,4,8}

El gen MECP2 no funcionará de la manera normal en las personas que padezcan el Síndrome de Rett y se formarán cantidades insuficientes de la proteína que codifica, la MeCP2. Al haber ausencia de dicha proteína no se cumplirá la función de regular genes y estos permanecerán activos en etapas inadecuadas, produciendo a largo plazo problemas de desarrollo neurológico.

Este proceso será la causa del Síndrome de Rett clásico en el 80% de las niñas afectadas siendo mutaciones esporádicas; el restante 20% de los casos pueden deberse a mutaciones en regiones del gen aún no estudiadas, o también por la existencia de otro gen implicado en la enfermedad.^{5,9,10}

CUADRO CLINICO

Los recién nacidos con Síndrome de Rett nacen aparentemente sanos y presentan generalmente un desarrollo normal durante los primeros seis meses de vida, es decir que los individuos presentan un desarrollo natal y perinatal aparentemente normal con un desarrollo psicomotriz satisfactorio durante esta etapa. Posterior a ésta época de aparente normalidad es cuando se ponen de manifiesto los diferentes signos clínicos del síndrome como ser :la pérdida de la funcionalidad motora, movimientos estereotipados de las manos, alteraciones de la coordinación de la marcha, que deben ser reconocidos para identificar correctamente el padecimiento.⁶

Las características clínicas del Síndrome de Rett se pueden dividir en las siguientes cuatro etapas o estadios:

- **Etapas I o de Estancamiento Precoz:** que empieza a los 6 hasta los 18 meses aproximadamente después del nacimiento, en la cual se observa un retraso del peso corporal, desaceleración del crecimiento del cráneo que posteriormente se manifestará como una microcefalia, existiendo una disminución en la comunicación y contacto visual, conjuntamente se presentan manifestaciones motoras como movimientos ondulatorios de las manos y dificultad en el gateo normal sustituyéndolo por un “arrastre” peculiar.
- **Etapas II o de Regresión Destructiva :** la que se inicia a los 18 meses de edad y tiene una duración de semanas a meses. Es una etapa rápidamente destructiva y este deterioro ocurre tan súbitamente que puede ser confundido con un estado tóxico o encefalítico. Esta etapa se caracteriza por una pérdida de las habilidades psicomotoras que se habían adquirido previamente, así como la presencia de microcefalia, aparición de retraso mental, apraxia, ataxia, respiración irregular, manifestaciones autistas, crisis de gritos violentos, bruxismo y simultáneamente se presentan los característicos movimientos estereotipados repetidos de las manos. De igual forma es posible que se presenten crisis convulsivas en las niñas afectadas en un 25% de los casos y una pérdida del patrón normal del sueño.
- **Etapas III o Pseudoestacionaria :** esta etapa tiene inicio a los tres años

de edad y es caracterizada por ser una etapa de estabilización aparente en la cual existe una remisión parcial de los signos observados en la etapa II.

Al inicio de esta etapa existe una regresión de las manifestaciones autistas y la paciente recobra parcialmente la capacidad de comunicación y el contacto con el medio social externo, pero aun así se evidenciará la falta de progresión de desarrollo intelectual por un retraso mental grave irreversible.

En esta etapa se manifiestan, como en todo el desarrollo del síndrome, dificultades motoras como apraxia al caminar, ataxia del tronco y convulsiones más acentuadas. La etapa pseudoestacionaria se prolongará por años.

- **Etapas IV o Deterioro Motor Tardío:** la que puede iniciarse al final de la niñez o incluso mucho después, siendo sus manifestaciones características la aparición de escoliosis muy marcada, disminución de actividad convulsiva, caquexia, distonía y disturbios tróficos que afectan a los miembros inferiores, presentándose también pérdida de la marcha, por lo cual será necesario el uso de silla de ruedas.^{1,2,6}

Las cuatro etapas clínicas descritas son las típicas del Síndrome de Rett, a pesar de ello puede haber variantes o ligeras variaciones como ser:

- *Síndrome de Rett provisional:* que no cuenta con algunos de los signos clínicos y no son suficientes como para coincidir con un diagnóstico de Síndrome de Rett.
- *Forma Frustrada:* es la variante más frecuente, ya que la regresión del

desarrollo de la etapa II comienza de manera más tardía y además existirá una mayor conservación en cuanto al lenguaje.

- *Síndrome de Rett con lenguaje conservado*: las pacientes pueden articular palabras e incluso oraciones pero sin un sentido o significado.
- *Síndrome de Rett atípico*: al igual que en el provisional no presenta todos los signos clínicos clásicos y se presenta en un 15% de los casos que se diagnostican.
- *Síndrome de Rett Congénito*: en esta variante las anomalías del desarrollo se presentan ya desde el nacimiento, pero no presentan todas las manifestaciones clínicas de un Síndrome de Rett clásico.
- *Variante de comienzo precoz con crisis*: se caracteriza por la manifestación de crisis epilépticas en la etapa inicial.
- *Variante con regresión en la infancia tardía*: puede tardar en diagnosticarse hasta los 20 y 25 años con un retraso mental moderado o un trastorno autista.^{4,6}

DIAGNOSTICO

Es muy importante realizar un buen diagnóstico para el Síndrome de Rett, ya que muchas veces suele ser confundido o diagnosticado como autismo o parálisis cerebral.

Se puede llegar a un diagnóstico a través de pruebas genéticas, empero no siempre los daños se identifican en todos los individuos, razón por la cual para este fin el Grupo Internacional de Expertos para el Consenso Clínico en Baden-Baden 2001, ha definido listas de las manifestaciones clínicas o Criterios

Diagnósticos del Síndrome de Rett clásico, divididas en criterios necesarios, criterios complementarios o de apoyo y criterios de exclusión:

Criterios necesarios del Síndrome de Reet:

- a) Desarrollo psicomotriz normal en los períodos prenatal y perinatal.
- b) El individuo afectado presentará un tamaño craneal normal en el momento del nacimiento.
- c) Retardo del crecimiento craneal a partir de los seis meses de edad hasta aproximadamente los cinco años.
- d) Pérdida de habilidades manuales voluntarias previamente adquiridas entre los seis y treinta meses de edad, acompañado con disfunción y alteraciones de la comunicación y aislamiento del entorno social.
- e) Inicio de carencias severas en el desarrollo del lenguaje, tanto al expresarlo como al recibirlo.
- f) Desarrollo de movimientos estereotipados de las manos, similares a acciones como aplaudir, escribir a máquina, percutir, lavarse las manos, además de movimientos de frotamiento e introducción repetitiva de las manos a la cavidad bucal. Los movimientos descritos no serán voluntarios o con propósito alguno.
- g) Desarrollo entre el primer y cuarto año de vida de apraxia de la marcha y ataxia del tronco.
- h) De manera paralela se presentan muecas faciales características del Síndrome de Rett.^{1,7,8}

Criterios de apoyo del Síndrome de Rett: que se relacionan a:

- a) Disfunciones respiratorias como
 - ❖ Apnea.
 - ❖ Hiperventilación intermitente.
 - ❖ Expulsión forzada de aire.
 - ❖ Espasmos del sollozo.
- b) Electroencefalograma anormal.
- c) Episodios convulsivos.
- d) Tensión inusual o aumento del tono muscular (espasticidad).
- e) Retardo en el crecimiento.
- f) Atrofia muscular y distonías.
- g) Pies pequeños o atróficos.
- h) Escoliosis muy marcada.
- i) Bruxismo y maloclusiones dentales.^{1,7,8,11}

Criterios de exclusión: que se mencionan a continuación y son:

- a) Evidencia de retraso de crecimiento en la vida intrauterina.
- b) Retinopatía o atrofia óptica.
- c) Microcefalia al momento de nacer.
- d) Organomegalia o signos de enfermedad de depósito.
- e) Evidencia de daño cerebral, daño neural o daño metabólico progresivo desde la etapa intrauterina.
- f) Patologías neurológicas graves secundarias a traumatismos craneales o infecciones.

Para diagnosticar correctamente el Síndrome de Rett deben cumplirse los criterios necesarios y los de apoyo, no así los de exclusión, cuya presencia niega un diagnóstico clásico o típico de este síndrome.^{1,7,8}

PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

Es un padecimiento progresivo que va empeorando de manera lenta hasta los años de la adolescencia, y posterior a esa etapa los signos y síntomas pueden atenuarse. Por lo general la esperanza

de vida no se prolonga más allá de la adolescencia tardía o adultez joven, llegando incluso a los 45 años de edad, pero no se descarta una muerte más temprana debido a las manifestaciones del síndrome como las convulsiones, neumonía por aspiración, accidentes, entre otros.

En el caso específico del Síndrome de Rett no existe un tratamiento específico que pueda curarlo, solamente existen tratamientos para el control de las manifestaciones del síndrome como el control de las crisis convulsivas. Otra opción para conservar el desarrollo y mantenimiento de las funciones musculares y del tono muscular son las terapias físicas y ocupacionales.^{7,10,11}

BIBLIOGRAFIA

1. Posadas Sosa R, Ríos Medina E, E. Verganza C, Brenner S. C. Síndrome de Rett: Revisión bibliográfica y presentación de casos [en línea] Valencia, España. [Fecha de acceso 6 de junio de 2014]: 19- 26. URL disponible en: <http://ardilladigital.com/DOCUMENTO S/DISCAPACIDADES/TGD-TEA/SINDROME%20DE%20RETT/S%20de%20Rett%20-%20Cso%20clnicos%20-%20Posadas%20y%20otros%20-%20art.pdf>
2. Moore D P, Jefferson J W. Manual de Psiquiatría Médica. Trastornos diagnosticados habitualmente durante la lactancia, la niñez o adolescencia: Síndrome de Rett. 2^{da} Edición. Elsevier, España; 2005: 41-44.
3. Anónimo. Asociación Española del Síndrome de Rett: ¿Qué es el Síndrome de Rett?. Valencia, España [en línea]. [Fecha de acceso 8 de junio de 2014]. URL disponible en: <http://www.rett.es/queesrett.asp?cod=60>

4. Kaneshiro N.K. Medline Plus: Síndrome de Rett [en línea]. University of Washington School of medicine. EEUU. [Fecha de acceso 6 de junio de 2014]. URL disponible en:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001536.htm>
5. Monrós e, Armstrong J, Aibar E, Poo P, Canós I, Pineda M. Síndrome de Rett en España: Análisis de mutaciones y correlaciones clínicas [en línea]. Sección de Genética y Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España. [Fecha de acceso 8 de junio de 2014]. URL disponible en: <http://www.rett.es/gestion/archivosges/0912316609.pdf>
6. Su H, Friez M J, Skinner C, Holden K R. Revista Médica de Honduras [en línea]. Síndrome de Rett: reporte de un caso y revisión de la literatura. Honduras; 2005:77 – 82. [Fecha de acceso 8 de junio de 2014]: URL disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2005/pdf/Vol73-2-2005-6.pdf>
7. Blanco N M, Manresa V S, Mesch G J, Melgarejo M J. Revista de Posgrado de la Vta Cátedra de Medicina [en línea]. Síndrome de Rett: Criterios Diagnósticos; enero, 2006. [Fecha de acceso 6 de junio de 2014]: 22 - 28. URL disponible en: http://med.unne.edu.ar/revista/revista_153/6_153.pdf
8. Palomera Martin R, Sangrador Martinez B. Síndromes y Apoyos. Capítulo IV: Síndrome de Rett [en línea]. [Fecha de acceso 6 de junio de 2014]: 109 – 120. URL disponible en:http://www.feaps.org/biblioteca/sindromes_y_apoyos/capitulo04.pdf
9. Benitez Buraco A. Genes y Lenguaje. Capítulo 4: aspectos ontogenéticos. Editorial Reverté. Barcelona; 2009: 192 – 196.
10. López Ibor-Alino J J, Valdez Miyar M. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Trastornos generalizados del desarrollo. 1^{ra} Edición. Masson S.A. Barcelona; 1995: 421 – 434.
11. Silvestre F J, Plaza A. Odontología en Pacientes Especiales. Manejo odontológico en diferentes tipos de pacientes incapacitados. 2^{da} Edición. Universidad de Valencia; 2007: 283 – 285.