



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

SECRETARIA DE SALUD

SÍNDROME DE RETT

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DRA. VIOLETA CAROLINA MEDINA CRESPO

TUTOR

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA

TÍTULO DE TESIS

SÍNDROME DE RETT


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE
PRE Y POSGRADO


DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
PROFESOR TITULAR
CURSO NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS



EN MEMORIA

Andreas Rett, MD †
Pediatra austriaco

Bengt Hagberg MD PHD †
Neurólogo pediatra sueco

I. AGRADECIMIENTOS

A las pacientes que forman parte de la Asociación de Ayuda al Síndrome de Rett en México, A.C.

A mis profesores

Dr. Arturo López Hernández†
Dr. Adalberto González-Astiazarán
Dra. Laura Flores-Sarnat

A los médicos del Instituto Nacional de Pediatría que con su valiosa intervención han trabajado en la “Clínica de Síndrome de Rett” del Instituto Nacional de Pediatría:

Dr. Miguel Ángel Alcántara
Dra. Nelly Altamirano Bustamante
Dra. Adriana Alva Chaire
Dra. Luz María Cordero Guzmán
Dr. Erick Del Toro
Dr. Eduardo De la Teja
Dr. Américo Durán
Dra. Ariadna González Del Ángel

A los médicos de neurología pediátrica que realizaron sus tesis de posgrado sobre el síndrome de Rett, en el Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Gloria Rubio Rincón
Dra. Liliana Pérez Rodríguez
Dr. Jary Davis Couoh Castañeda

A la Dra. Engracia De Ávila Varela, amiga y colega por el apoyo que siempre ha brindado a la Asociación de Ayuda al Síndrome de Rett, A.C.

A todos los médicos que han ayudado en forma voluntaria y desinteresada a las niñas con síndrome Rett.

II. RESUMEN

El síndrome de Rett (RTT) es la segunda causa de discapacidad neurológica de origen genético en mujeres, después del síndrome de Down. Más del 90% de los casos son esporádicos no hereditarios y su supervivencia es de 40 años o más. La enfermedad se origina principalmente por mutaciones en el gen metilcitosina de enlace-proteína 2 (*MECP2*). La proteína (MeCP2) de este gen tiene ubiquidad en el organismo pero es particularmente abundante en el cerebro, especialmente en el proceso de formación dendrítica y de sinaptización que ocurre desde el quinto mes del embarazo; afectando a los sistemas de neurotransmisores, lo cual explica varias de las manifestaciones que persisten durante toda la vida de las pacientes. El diagnóstico es clínico y se basa en criterios internacionales, que incluyen tanto a las formas clásicas como a las atípicas o variantes. Los "Criterios Requeridos" son: un periodo de regresión de las habilidades del desarrollo seguido por recuperación o estabilización de las mismas. Los "Criterios Principales" son: pérdida parcial o total de habilidades motoras y del lenguaje, además de la aparición de movimientos estereotipados de las manos, que son característicos de esta enfermedad. El diagnóstico se retrasa si no se consideran además los cuatro "Estadios Clínicos" que son evolutivos, con características distintivas y diferentes entre sí. A partir del estadio III, las pacientes se tornan más receptivas y su capacidad cognitiva va mejorando. Sin embargo, las alteraciones motoras, las apraxias y la dificultad para articular el lenguaje con frecuencia son irrecuperables.

El manejo está por ahora encaminado a mejorar la calidad de vida. El tratamiento es sintomático e incluye fármacos y terapias individualizadas para cada paciente, además de prevenir las complicaciones inherentes a la enfermedad. Por lo anterior, en varias partes del mundo se han establecido "Centros Rett" que ofrecen un manejo especializado y multidisciplinario.

La justificación de este trabajo es informar a los pediatras y médicos de primer contacto, cómo identificar los casos de síndrome de Rett en forma temprana.

INDICE

I. AGRADECIMIENTOS.....	4
II. RESUMEN.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. ETIOLOGÍA.....	8
3. FISIOPATOLOGÍA.....	9
4. MANIFESTACIONES CLNICAS.....	11
5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	22
6. ESTUDIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO.....	26
7. ESTUDIO CLÍNICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.....	28
8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	29
9. TRATAMIENTO.....	30
10. INVESTIGACIONES.....	33
11. BIBLIOGRAFÍA.....	35

1. INTRODUCCIÓN

Definición.

El síndrome de Rett (RTT) es un trastorno del neurodesarrollo que altera la sinaptización neuroblástica, afecta casi exclusivamente al género femenino, se debe con mayor frecuencia a mutaciones dominantes ligadas al X del gen *MECP2*, dichas mutaciones son principalmente esporádicas. La patología incluye varias áreas del sistema nervioso, dando múltiples manifestaciones. El RTT es la principal causa de discapacidad en mujeres, ocupa el segundo lugar después del Síndrome de Down. Su nominación internacional es RTT, la Clasificación en OMIM: 312750. En ICD-10: F84.2 Disease sDB 29908¹.

Historia.

El pediatra austriaco Andreas Rett lo describió en alemán por primera vez en 1966 como "atrofia cerebral asociada a hiperamonemia" y en 1977 lo publicó en inglés. Hasta 1985 el Dr. Bengt Hagberg junto con otros neuropediatras europeos lo dieron a conocer al mundo como Síndrome de Rett. En 1999 Amir y cols. descubrieron la primera mutación relacionada al cuadro clínico en el gen metilo-citosina de enlace 2 (*MECP2*)². En 1985 surgió la primera asociación civil de padres de pacientes estadounidenses con RTT. Actualmente dichas asociaciones existen en casi todo el mundo y han jugado un papel preponderante en la difusión, el estudio y la investigación científica del RTT². En nuestro país existen más de una asociaciones civiles de RTT, entre otras la Asociación de Ayuda al Síndrome de Rett en México A.C.

Epidemiología.

Las poblaciones del RTT varían con relación a los países estudiados, en la mayoría de ellos se informa una prevalencia de 1:10,000 mujeres ^{3,4}. En Australia se refiere que edad del diagnóstico ha disminuido 5.5 a 3.03 años, en ese país la prevalencia puntual es de 8.6 por cada 100,000 mujeres con un intervalo de confianza (CI) del 95% de 7.4 – 10.1 entre las edades de 5 a 18

años⁵ y la incidencia varía de 0.43-0.7 a 1.09 por 10,000 mujeres³. En general la expectativa de vida sobrepasa los 35 años en el 70% de los casos. El RTT clásico tiene menor sobrevivencia (25 años) que el RTT atípico (35 años)³. El índice de mortalidad se incrementa más de trece veces comparado con la población general y cuando se asocia a disritmias cardio-respiratorias puede provocar muerte súbita (26%)⁶. En México no hay registros epidemiológicos.

2. ETIOLOGÍA

El RTT es una enfermedad genética, no neurodegenerativa. El 70% de las mutaciones están relacionadas con el gen metilo-citosina de enlace-proteína 2 (*MECP2*), la gran mayoría son mutaciones dominantes ligadas al cromosoma X de origen germinal paterno, con una penetrancia del 100%. Los casos son esporádicos en el 99%⁷, por lo que el riesgo de recurrencia es de sólo 0.1%. El gen *MECP2* tiene dos señales de localización: nuclear y tres dominios funcionales, codifica para la proteína MeCP2, la cual es de la familia de proteínas de unión a DNA. La mayoría de las mutaciones son transiciones de Citocina por Timina en dinucleótidos. Las regiones codificantes están distribuidas en 4 regiones exónicas de tamaño heterogéneo. Tiene dos isoformas (MeCp2A y MeCp2B) que sólo varían en su extremo N-terminal, ambas cuentan con tres dominios funcionales idénticos: dominio de unión a DNA (MBD), dominio de represión de la transcripción (TRD) y dominio WW (WW), tiene además dos señales de localización nuclear^{2,8}.

En el *MECP2* existen más de 200 mutaciones diferentes, ocho de las cuales son las más comunes y representan más de 3% del total de los casos⁹. Las mutaciones en los exones 2 al 4 del gen *MECP2*, condicionan 80 a 85% del RTT clásico y 30 a 50% del atípico. El espectro de mutaciones incluye: las de sentido erróneo (las más frecuentes) localizadas en el dominio MBD y las sin sentido en el dominio TRD. Las mutaciones que producen deleciones del extremo C-terminal representan sólo el 10% y los re-arreglos complejos

constituyen el 6% ². Otros genes relacionados con variantes de RTT son principalmente *CDKL5* y *FOXG1*.

3. FISIOPATOLOGIA

Función reguladora del gen *MECP2*.

La distribución de la proteína MeCP2 tiene ubiquidad en el organismo pero es particularmente abundante en el cerebro, especialmente en el proceso de formación dendrítica y sinaptización, las cuales inician desde la vida fetal y continúan después del nacimiento. La función más importante del gen *MECP2* es su rol modulador transcripcional, capaz de incrementar o disminuir la transcripción de genes activos, más allá de las regiones promotoras. Las mutaciones de este gen probablemente implican sólo cambios sutiles pero con consecuencias mayores en la expresión de genes específicos reconocidos como "*genes blanco*". Estos últimos modulan la expresión génica de los estados fisiológicos que tienen que ver con el desarrollo y sobrevivencia neuronal.

Los moduladores más estudiados para futuros tratamientos son el factor cerebral neurotrópico (*Bdnf*) el más prometedor, que se relaciona entre otras funciones con el aprendizaje y la plasticidad neuronal, y el *IGFBP3* con la señalización hormonal.

Otros genes reconocidos tienen que ver con diversas funciones, a saber: la cadena respiratoria; la regulación de canales iónicos; la represión neuronal; la liberación de corticotropina, el neurotransmisor GABA-adrenérgico; y la transcripción neuronal².

Si el gen *MECP2* regula la expresión sólo de un cierto número de genes en una población neuronal específica, su expresión dependerá de la región cerebral analizada, lo que dificulta el estudio de estos genes^{2,8}.

Fenotipo- Genotipo.

Aún no se ha podido correlacionar una misma mutación con exactamente el mismo cuadro clínico, esto se debe a diversas causas, en primer lugar al gran número de mutaciones que puede tener el gen *MECP2* y que pueden influir en la activación o represión de otros genes, así como cuadros clínicos similares al RTT por mutaciones diferentes al *MECP2*. Lo que sí se ha podido reconocer es que las mutaciones del *MECP2* que generan una proteína trunca tardía tienen una presentación menos severa que aquellas mutaciones con sentido erróneo que generan una proteína trunca temprana. Por ejemplo, las pacientes con mutaciones truncas prematuras como la R168X, cuya frecuencia es del 11%, tienen un fenotipo más severo que aquellas con mutaciones en sentido erróneo como la T158M con una frecuencia del 8.3% con mutaciones truncas tardías. La variabilidad de expresión es muy amplia por lo que una misma mutación puede presentar fenotipos diversos que se manifiestan como RTT clásico o atípico⁹. A consecuencia de la inactivación al azar del cromosoma X y dependiendo de cual queda activo o inactivo, la expresión de una mutación puede ser severa o moderada, hasta mujeres asintomáticas (portadoras), o varones con o sin fenotipo RTT¹⁰.

Resulta muy interesante saber que la distribución de las diferentes mutaciones también varía dependiendo de la población estudiada. En Australia existe la mayor base de datos en el mundo del fenotipo-genotipo RTT, que incluye pacientes de varios países. Las mutaciones del gen *MECP2* más frecuentes son: p.T158M y la p.R168X¹¹. Glaze y cols. estudiaron en 360 casos la correlación fenotipo-genotipo y concluyeron que las mutaciones del *MECP2* que más se relacionaron con epilepsia fueron T158M (74%) y R106W (78%), seguidas por R255X y R306C (ambas 49%)¹². Cardoza B y cols. publicaron en el 2011, que la frecuencia de crisis epilépticas estaban influenciadas por el tipo de mutación, aquellas con mutaciones C-terminal tuvieron menos frecuencia de crisis¹³.

Trastornos bioquímicos.

En el RTT existen diversas alteraciones funcionales de las sinapsis desde la corteza cerebral, hasta estructuras subcorticales profundas como el hipocampo, núcleos caudados, tálamos, tallo cerebral y el cerebelo ¹⁴. Entre ellas, la disfunción mono-aminérgica puede provocar trastornos del sueño, despertares nocturnos y agitación, esta disfunción también puede provocar signos extrapiramidales como parkinsonismo y distonías².

El tono simpático-vagal aunado a los segundos mensajeros como los diacil gliceroles y el *AMPc* (adenosin-mono-fosfato cíclico) son necesarios para la transducción de señales nerviosas, que al estar agotados en las neuronas del tallo cerebral provocan disritmias respiratorias; estas últimas se deben a la disfunción del tono simpático-vagal (simpático normal y parasimpático disminuido).

Los estudios de laboratorio con animales mutados *Mecp2* han evidenciado defectos neuroquímicos en el tallo cerebral además de disminución progresiva de los niveles de norepinefrina, dopamina y serotonina después del nacimiento, al igual que una alteración en la transmisión gabaérgica asociada a una disminución en la expresión de marcadores pre y postsinápticos.

En la corteza cerebral y con relación a trastornos epilépticos, existe un desequilibrio en los principales neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, glutaminérgicos y gabaérgicos respectivamente en los lóbulos frontales ^{2,15}.

En el sistema cardiovascular se presentan alteraciones en los receptores histamínicos, la angiotensina II, la encefalina y los sistemas muscarínicos colinérgicos que modulan la sensibilidad del barorreflejo (núcleo del tracto solitario) y el tono cardíaco que pueden provocar la muerte súbita.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 2011 Percy A destaca que en realidad las alteraciones del RTT son multi-sistémicas⁷.

En el RTT se pueden identificar seis síndromes neurológicos a lo largo de la vida de las pacientes, no necesariamente en forma simultánea.

Los síndromes son:

1. Demencial:
Regresión de desarrollo previamente adquirido.
2. Frontal:
Apraxias ocular, manual y de la marcha; reflejos de liberación frontal.
Myerson, búsqueda, hociqueo, palmo-mentoniano, presión.
3. Piramidal:
Espasticidad, hiperreflexia, reflejo plantar extensor, clonus.
4. Extrapiramidal:
Rigidez, distonías, parkinsonismo, estereotipias, disquinesias.
5. Neuropático axonal:
Cambios tróficos y vasculares distales especialmente en las manos y con mayor frecuencia en los pies.
6. Convulsivo: crisis parciales motoras y complejas, crisis gelásticas (carcajadas) con o sin generalización secundaria.

En el RTT existen cuatro “Estadios Clínicos” los cuales representan etapas evolutivas que tienen variantes clínicas distintivas, con presentación sucesiva en donde la transición de un estadio a otro es paulatina y en ocasiones se traslapa. El reconocimiento de las manifestaciones de cada etapa es fundamental tanto para el diagnóstico correcto como para el diagnóstico diferencial clínico ¹⁶. La última revisión por consenso internacional de estos estadios clínicos se realizó en el 2001². **Cuadro 1.**

Regresión.

La regresión es la pérdida de habilidades del desarrollo previamente adquiridas, en el RTT ésta es transitoria y después, en forma característica de esta enfermedad pasa a un periodo de estabilización o mejoría.

CUADRO 1. ESTADIOS CLÍNICOS DEL RTT.

Modificado de Hagberg B 1993.

<p>ESTADIO I. <i>Inicio temprano</i></p> <p>*Edad de inicio 5 meses</p> <ul style="list-style-type: none">Retraso en el progreso de la adquisición del habilidadesRetraso postural tempranoPatrón de desarrollo aún no francamente anormalDiscreta hipotoníaPobre interacción con el medio "muy tranquilas" <p>Duración entre semanas a meses.</p>
<p>ESTADIO II. <i>Destructivo "tóxico"</i></p> <p>*Edad de inicio 1 a 4 años</p> <ul style="list-style-type: none">Regresión de la habilidades de desarrollo previamente adquiridasConducta autista "en otro lugar"Gritos y llanto continuosInsomnioCrisis epilépticas en un 15% <p>Duración semanas a meses hasta un año.</p>
<p>ESTADIO III. <i>Pseudoestacionario "despertar"</i></p> <p>*Edad de inicio: después del Estadio II</p> <ul style="list-style-type: none">Recuperación y estabilizaciónSe detiene regresiónRecuperación de la comunicación parcialmente (variante)"Apuntan" con la mirada el objeto o persona deseadosInician alteraciones motoras y escoliosisEpilepsia 80% <p>Duración años a décadas</p>
<p>ESTADIO IV. <i>Deterioro motor tardío</i></p> <p>Edad de inicio: después del Estadio III</p> <ul style="list-style-type: none">Inicia cuando cesa la deambulaciónEstadio IV-A predominó ambulatorio, ahora no deambula.Estadio IV-B nunca deambulóDiscapacidad motora severaDeformidad distal, empeora escoliosisMejora la epilepsia <p>Duración décadas</p>

*Los estadios pueden traslaparse. Si se estabiliza o revierte sería la variante "Frustra", si recupera el lenguaje o no lo pierde sería la variante Preservación del lenguaje (tipo Zapella).

**Considerar diagnósticos diferenciales en cada Estadio.

Durante el periodo de regresión (Estadio II) se observa una conducta autista que también desaparece por lo que en la actualidad el RTT ya no se debe incluir en los llamados “Trastornos del Espectro Autista” ^{1,7}.

Estereotipias de las manos.

Las estereotipias de las manos sobre la línea media consisten en una amplia gama de movimientos: retorcer, aplaudir, exprimir, lavado, frotar, golpetear o tendencia a llevarse las manos a la boca, incluso jalarse la lengua o el cabello. Dichos movimientos pueden ser bilaterales o unilaterales y son la característica que distingue a esta enfermedad, en todos los tipos de mutaciones (MECP2 y otros genes ya mencionados) tanto en el RTT clásico como en sus variantes. Los movimientos son tan peculiares que cuando están presentes se debe siempre considerar el diagnóstico siendo uno de los “Criterios Principales” ². Las manos las colocan frente al pecho o a la cara y boca, con o sin balanceo del tronco. **Imagen1.**



Imagen 1.

Paciente femenino de 2 años con RTT típico o clásico. Mutación T158M del gen *MECP2*.

Postura y posición características de las manos sobre la línea media.

Paciente del Instituto Nacional de Pediatría

La fotografía es cortesía de los papás de la niña que pertenecen a la Asociación de Ayuda al Síndrome de Rett en México, AC

Trastornos Paroxísticos.

Uno de los grandes retos en el RTT es distinguir los trastornos paroxísticos epilépticos de los no epilépticos ya que muchas veces se asocian con la misma paciente. La importancia de su detección es que su manejo es diferente ¹⁷.

Trastornos paroxísticos epilépticos.

La epilepsia no fue incluida en los últimos Criterios Diagnósticos del RTT del 2010, y esto llama la atención considerando su alta frecuencia y morbilidad ya que al menos 70% o más de las pacientes tendrán epilepsia en algún momento de su vida.

En 2010 Nissenkorn y cols. encontraron epilepsia en una serie de RTT clásicos y variantes en diferentes edades de presentación:

1) Seis pacientes con la "Variante Epilepsia de Inicio Temprano" entre 0 y 1 año de edad, éstos fueron negativos para el gen *MEPC2*, sólo dos tuvieron mutación en el gen *CDKL5*.

2) Cuarenta y dos casos con epilepsia entre 1 a 5 años de edad.

3) Veinte con epilepsia tardía, después de los 5 años, éstas tuvieron mejor control que las que debutaron a menor edad con una diferencia estadísticamente significativa. El promedio etario de inicio fue de tres años, con más frecuencia al inicio del Estadio II. Los tipos de crisis descritos son: parciales (más frecuentes), seguidas de crisis mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas y reflejas ¹⁸.

Las crisis llegan a ser intratables en el 50% de los casos reportados. La actividad cerebral en el electroencefalograma (EEG) empeora durante el sueño. Hay autores que han referido que la epilepsia tiende a disminuir en la vida adulta ^{2,17,19}. Aunque cerca del 50% de las crisis pueden controlarse con fármacos antiepilépticos, la epilepsia intratable (refractaria) ocurre con mayor frecuencia en pacientes con microcefalia. El estado epiléptico no es más frecuente que en otros padecimientos neurológicos con discapacidad intelectual y si se presenta inicia generalmente antes de los 5 años. Por otro lado, el

estado epiléptico eléctrico durante el sueño también es más frecuente en la epilepsia de inicio temprano ^{18,20}.

Estudios recientes demostraron que el factor neurotrópico cerebral (BDNF), el alelo Met66 actúa como factor protector contra crisis epilépticas, mientras que las mutaciones con sentido equivocado del dominio de la unión metil del gen *MECP2* se asocian con crisis epilépticas de inicio temprano ^{2,13}.

Trastornos paroxísticos no epilépticos.

La actividad inmadura del tallo cerebral en el RTT condiciona crisis paroxísticas no epilépticas que incluyen un sin número de manifestaciones, entre otras: parpadeo, movimientos de gesticulación facial con o sin cambios en la atención y desviación ocular, crisis de gritos o risas, la mirada fija, apneas y ataques de hipocápnia con tetania y cianosis. Julu y cols. nombraron a esta actividad, “La Tormenta” o “Epilepsia del Tallo Cerebral” para referirse este fenómeno fisiológico súbito anormal². El entrecomillado es porque la epilepsia se origina principalmente en neuronas de la corteza cerebral o subcorticales, y no en el tallo cerebral.

Alteraciones cardiorespiratorias.

Las disritmias respiratorias son una de las principales causas de paroxismos no epilépticos en el RTT que provocan deterioro en la calidad de vida, los síntomas se exacerbaban durante los periodos de ansiedad.

La fisiopatología primaria está relacionada a un defecto en el mecanismo de control del bióxido de carbono (CO₂) exhalado causando alcalosis o acidosis, con base en esta teoría, se definieron tres fenotipos cardiorespiratorios: la respiración “Apnéusica” que acumula bióxido de carbono provocado por una espiración retrasada e inadecuada. Las niñas que tienen espiraciones forzadas (Valsalva) tienen niveles bajos de CO₂ (alcalosis respiratoria crónica) y las pacientes que tienen respiración superficial tienen a su vez, niveles altos de CO₂ (acidosis respiratoria crónica)²¹.

Las disritmias respiratorias empiezan a ser más evidentes alrededor de los seis años entre los Estadios Cínicos II - III, y se presentan predominantemente en vigilia. Estas irregularidades respiratorias son distintivas en el RTT se originan por una disautonomía central y se caracterizan por mantener la inspiración, con sobre-excitación de los músculos respiratorios que llevan a la espiración del aire contra la glotis, semejando la maniobra de Valsalva. Dicha respiración se acompaña de una frecuencia cardiaca bifásica, bradicardia seguida de taquicardia significativa y sostenida, incluso al recuperar la respiración. Esta "Respiración de Valsalva" es la más referidas (59%)² y durante ella se presenta hiperextensión cervical por distonía focal, la cual desaparece al final de la espiración completa. **Imagen 2**



Imagen 2.

Misma paciente de la imagen 1 a los 17 años con RTT típico o clásico.

Mutación T158M del gen *MECP2*

Postura distónica cervical durante la "Disritmia Respiratoria de Valsalva"

Paciente del Instituto Nacional de Pediatría

La fotografía es cortesía de los papás de la niña que pertenecen a la Asociación de Ayuda al Síndrome de Rett en México, AC

Otro tipo frecuente de disritmia respiratoria es la "Hiperventilación", también de origen central, no es secundaria a hipoxia o hipercapnia, la exhalación está disminuida en un 25% mientras que la inhalación sólo en 10%. Esta respiración también es más frecuente durante la vigilia precipitada por estrés.

La ausencia de la proteína MeCP2 tiene efectos importantes sobre varios sistemas de neurotransmisores y neuromoduladores, provocando un desequilibrio en los sistemas excitatorios e inhibitorios, lo que disminuye los niveles de norepinefrina, dopamina, serotonina, GABA y BDNF^{22,23}.

Los trastornos respiratorios también se presentan en el RTT atípico (mutaciones del gen CDKL5)²⁴. Los patrones respiratorios anormales no tienen correlato con descargas de irritación cortical (epilepsia) por lo que no responden a los antiepilépticos.

Otra manifestación importante es la arritmia cardiaca que puede ser asintomática, se origina por la prolongación del segmento electrocardiográfico QT. Estas disfunciones pueden provocar potencialmente la muerte súbita^{7,22,25}.

Manifestaciones Orales.

El bruxismo es otro ejemplo de paroxismo no epiléptico que generalmente se presenta en vigilia, empeora durante el estrés, provoca el desgaste y fractura de los dientes, puede aparecer en forma intermitente y/o desaparecer espontáneamente²⁶.

Fuertes-González y cols. refieren un estudio de 17 casos, el intervalo de las edades fue de 2.7 a 12.7 años: seis pacientes con dentición *desidiosa* y diez tuvieron dentición mixta y una permanente. Los hábitos orales patológicos se encontraron en todas las pacientes. El 100% tuvo succión digital; 82% con bruxismo; 41% respiración oral; 29% protrusión de la lengua; 29% sialorrea y 12% lateralización de la mandíbula. Así mismo todas las pacientes tuvieron grados variables de gingivitis y acumulación de placa, por dificultades técnicas de cepillado entre otros problemas. Concluyeron que los signos más

característicos fueron bruxismo, mordida abierta, arcada alta del paladar y gingivitis²⁶.

Sistema músculo esquelético.

Las alteraciones músculo esqueléticas que se presentan en el Estadio IV provocan discapacidad importante, la más prevalente es la escoliosis idiopática que llega a ser progresiva y de varios grados de severidad, algunas veces la progresión es rápida en especial cuando existe distonía asimétrica e hipotrofismo muscular.

En las niñas que deambulan la aparición de la escoliosis es impredecible, pero también inevitable a pesar del manejo adecuado, esto ocurre principalmente en el RTT clásico, o en pacientes que nunca caminaron y llegaron al Estadio IV de la enfermedad. La cifosis es más frecuente en niñas mayores que aun deambulan². La deformidad extrema de la caja torácica aumenta el riesgo de morbi-mortalidad por bronconemónias.

La escoliosis se presenta en más del 85% y la de doble curvatura es la más frecuente, su progresión continúa incluso en la vida adulta y hasta 75% de los casos que dejan de deambular²⁷. **Imagen 3**

Comunicación.

Una de las características más relevantes del RTT es su singular comunicación, que señalan o "apuntan con la mirada" los objetos o personas deseados, esto favorece la capacidad de respuesta e interacción con el medio que las rodea, lo que mejora la relación interpersonal. Además se sabe la preferencia de las pacientes por visitantes o cuidadores del sexo masculino con quien pueden hacer mejor contacto visual. Cabe señalar que las latencias de atención están retrasadas por lo que se debe dar tiempo para recibir su respuesta².

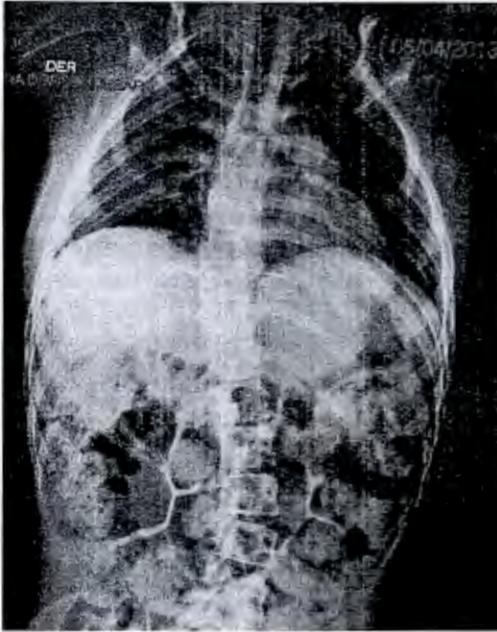


Imagen 3.

Rayos X simple tóraco-abdominal
Niña con RTT típico o clásico

Escoliosis idiopática de doble
curvatura dorso-lumbar

Distensión abdominal por
dilatación y edema de las asas
intestinales, con abundante
materia fecal en el colon

Paciente de la Clínica de síndrome de Rett en el
Instituto Nacional de Pediatría

Sistema Gastrointestinal y Metabolismo Óseo.

La disfunción del aparato gastrointestinal es diversa. Motil y cols. realizaron una encuesta a 983 papás de pacientes con RTT con mutaciones del *MECP2*, con los siguientes resultados: alteraciones de la motilidad gastrointestinal (59%); dificultad para la masticación y la deglución (81%); déficit o incremento de peso (45%); osteopenia o fracturas (37%); trastorno biliares, cuya causa es desconocida (3%)^{7,28}. La aerofagia cuando es severa con dilatación del estómago y/o las asas intestinales puede causar dolor intenso que se confunde con abdomen agudo².

Un estudio relacionado con el metabolismo óseo detectó que el 87% de las pacientes cursan con disminución de la masa ósea y desmineralización de los huesos por lo que la prevalencia de fracturas en el RTT es 4 veces más frecuente que en niños normales²⁹. Motil KJ y cols. estudiaron el metabolismo óseo en 157 casos con diagnóstico de RTT, con o sin mutaciones del gen *MECP2*. Los autores solicitaron: niveles de 25-hidroxi- vitamina D,

concentración de hormona paratiroidea, índice de masa ósea, y los analizaron con los factores de riesgo relacionados con: la edad, la dieta, el estado nutricional, uso de antiepilépticos, grado de movilidad, estación del año y grupo étnico. Los resultados mostraron una deficiencia prevalente de vitamina D, los dos únicos factores de riesgo estadísticamente significativos fueron: por un lado, no tomar suplementos alimenticios ricos en calcio, y por otro la raza hispánica (aunque sugieren incluir más casos para llegar a conclusiones).

En el año 2011 se realizó un estudio sobre las alteraciones metabólicas nutricionales para buscar la si la prevalencia de bajo peso en RTT tenía alguna relación con el desequilibrio ácido-base de las disritmias respiratorias, y sólo se encontró incremento únicamente de creatina sérica, sin ninguna otra relación ³⁰.

Crecimiento.

El perímetro cefálico en el RTT clásico tiende a caer 2 desviaciones estándar (DS) por debajo de lo normal a la edad de cuatro años, después a los ocho años se estabiliza, cerca de 3 DS por abajo del promedio. La frecuencia de la desaceleración cefálica, al menos 1 DS es del 20% a los seis años y el 10% a los doce años. Las variantes atípicas suelen presentar el perímetro cefálico muy cerca de los límites normales y es por eso que ya no se considera a la microcefalia como criterio diagnóstico².

Durante los primeros dos años de edad las pacientes también tienen desaceleración del crecimiento de las manos y pies así como del crecimiento lineal corporal. Después, la talla y/o el peso para la talla suele bajar 2 DS con respecto a los controles normales. Lo anterior se debe probablemente al aumento en los requerimientos hídricos y calóricos que provocan las disritmias respiratorias y a las estereotipias continuas de las manos. Tanto la talla baja como desaceleración del crecimiento incrementan con la edad. Los pies característicamente permanecen fríos por neuropatía axonal en el 96% de las niñas ^{2,27,28}.

5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de RTT se realiza sobre bases clínicas establecidas en los Criterios Diagnósticos que fueron actualizados por consenso internacional en el 2010 para el RTT clásico y variantes atípicas, siempre y cuando se hayan excluido otras causas primarias de disfunción neurológica específicas³².

Tabla 1. Es fundamental considerar los *índices* marcados en los Criterios Diagnósticos **Tabla 2.**

Variantes de RTT (atípicas).

Desde 1985, Hagberg B y cols. describieron los primeros casos de RTT no clásicos referidos como "*Rettoides*".

Las tres variantes atípicas iniciales se incluyeron en un cuadro en el artículo original de los Criterios Diagnósticos del 2010³². **Cuadro 2.**

Otras variantes que se han agregado con base en la experiencia clínica incluyen:

Variante en Varones

Las llamadas mutaciones *MECP2-relacionadas* ligadas al X (XLMR) p.A140V familiares (varones y mujeres) que presentan varios síntomas neurológicos, están ocasionalmente asociados con enfermedades psiquiátricas y macro-orquidismo o simplemente una discapacidad intelectual leve. Los niños con cromosomas normales desarrollan encefalopatía congénita y mueren a causa de disautonomías^{2,34}.

Las mutaciones en varones que se presentan en el gen *MECP2* con el fenotipo clásico de RTT ocurre cuando la mutación está presente como mosaico somático o cuando el individuo tiene polisomía X, mientras que las mutaciones del gen Cyclin-Dependent kinase-Like (*DKL5*) se relacionan al RTT atípico en varones con epilepsia de inicio temprano infantil llamada *variante Hanefeld K*¹⁰.

Variante frustrada ("forme fruste")

En ésta forma las manifestaciones se detienen y mejoran excepcionalmente.

TABLA 1. Criterios Diagnósticos RTT Revisados 2010 Neul JL et al Ann Neurol 2010;68:944-950

Considerar el diagnóstico cuando:

Exista desaceleración postnatal del crecimiento cefálico

Criterios requeridos para RTT típico o clásico

1. Un periodo de regresión seguido de recuperación o estabilización ^a
2. Todos los criterios principales y todos los criterios de exclusión
3. No se requieren los Criterios de Apoyo, aunque generalmente están presentes en RTT típico o clásico

Criterios requeridos para RTT atípico o variante

1. Un periodo de regresión seguido de recuperación o estabilización ^a
2. Al menos 2 de los Criterios Principales
3. 5 de los 11 *Criterios de Apoyo*

Criterios Principales

1. Pérdida parcial o completa de las habilidades manuales previamente adquirida
2. Pérdida parcial o completa del lenguaje hablado previamente adquirido ^b
3. Anormalidades de la marcha: alteración (dispraxia) o ausencia de la capacidad
4. Movimientos estereotipados de las manos como: retorcer, aplaudir, exprimir, lavar, frotar, golpetear, "automatismo" de llevarse las manos a la boca

Criterios de Exclusión para RTT típico

1. Lesión cerebral secundaria a: trauma (peri o postnatal), enfermedad metabólica, infecciosa severa, como causa de problema neurológico ^c
2. Retraso psicomotor importante en los 6 primeros años de la vida ^d

Criterios de Apoyo para RTT atípica o variante ^e

1. Disritmias respiratorias en vigilia
2. Bruxismo en vigilia
3. Patrón de sueño alterado
4. Tono muscular anormal
5. Alteraciones vasomotoras periféricas
6. Escoliosis/ cifosis
7. Retraso en el crecimiento
8. Manos y pies pequeños y fríos
9. Risa inapropiada/gritos
10. Respuesta disminuida al dolor
11. Comunicación intensa con la mirada ("apuntan") con la mirada lo que desean

TABLA 2. Notas al pie de página de la Tabla 1. Criterios Diagnósticos RTT 2010.

Neul JL Ann Neurol 2010

a. Debido a que las mutaciones del gen *MECP2* ahora se identifican en algunos individuos antes de cualquier evidencia clara de regresión, el diagnóstico "**POSIBLE**" RTT se establece en aquellos pacientes menores de 3 años de edad, quienes no han perdido habilidades pero tienen de cualquier forma características clínicas sugestivas de RTT.

Sin embargo, el diagnóstico de RTT se pone en duda si la niña no muestra ninguna evidencia de regresión a los 5 años.

b. La pérdida de lenguaje adquirido se considera a partir de la mejor habilidad del lenguaje hablado y no estrictamente a la adquisición de palabras distintivas o de las mayores habilidades en el desarrollo del lenguaje.

c. Debe haber una clara evidencia (al examen neurológico u oftalmológico y TAC/IRM) de que la lesión presumible sea la directamente responsable de la disfunción neurológica.

d. Francas alteraciones de las habilidades del desarrollo que no se adquieren en forma normal (control adquirido del sostén cefálico, deglución, sonrisa social).

La hipotonía generalizada leve u otra alteración sutil del desarrollo durante los primeros 6 meses de vida son comunes en el RTT y no deben ser consideradas como **Criterios de Exclusión**.

e. Si una paciente tiene o alguna vez tuvo características clínicas enlistadas en los **Criterios de Apoyo**. Muchas de estas características son edad dependiente, se manifiestan y predominan en ciertas edades. Por lo que el diagnóstico de RTT atípico puede ser más fácil en pacientes de edades mayores que las más jóvenes.

PROBABLE RTT ATÍPICA

Se puede definir en los casos de pacientes menores de 5 años quienes han tenido un periodo de regresión y 2 o más **Criterios Principales** aunque no reúnan los 5 /11 **Criterios de Apoyo**. Estos casos deben ser revalorados para su edad y de acuerdo al diagnóstico.

CUADRO 2. VARIANTES ESPECÍFICAS DE RTT (Atípicas) Modificado de Neul JL, 2010

<p>Congénita (<i>Tipo Rolando</i>)</p>	<p>Epilepsia de Inicio Temprano (<i>Tipo Hanefeld</i>)</p>	<p>Preservación del Lenguaje (<i>Tipo Zapella</i>)</p>
<p>Características Clínicas</p> <p><i>Desarrollo inicial comprometido</i></p> <p>*Retraso psicomotor severo</p> <p>*Incapacidad para la marcha</p> <p>Microcefalia postnatal severa <4 meses</p> <p>Regresión en los primeros 5 meses</p> <p>Fijación de la mirada</p> <p>Disautonomías: Manos y pies fríos Alteraciones vasomotoras Disrritmias respiratorias</p> <p>Alteraciones específicas del movimiento: Estereotipias de la lengua</p> <p>Movimientos mioclónicos de las extremidades</p>	<p>Características Clínicas</p> <p><i>Epilepsia de inicio temprano</i></p> <p>Antes de los 5 meses edad:</p> <p>*Espasmo infantil</p> <p>*Epilepsia mioclónica refractaria</p> <p>*Inicio de la crisis antes del periodo de regresión</p> <p>Poco frecuente las características de RTT clásico</p>	<p>Características Clínicas</p> <p><i>Regresión tardía y fase de meseta prolongada</i></p> <p>Regresión 1-3 años edad, fase de meseta prolongada</p> <p>*Habilidades de las manos casi no alteradas</p> <p>Recuperación del lenguaje después de la regresión</p> <p>Edad de recuperación a los 5 años</p> <p>Palabras aisladas o frases</p> <p>Discapacidad intelectual leve (CI: > 50)</p> <p>Disminución de características típicas: Epilepsia rara vez Disautonomías poco frecuente Escoliosis/cifosis leve Perímetro cefálico normal Talla y peso normal (mayoría de casos)</p>
<p>Genética Molecular</p> <p>Rara presencia de Mutación gen <i>MECP2</i></p> <p>Búsqueda de mutación <i>FOXP1</i></p>	<p>Genética Molecular</p> <p>Rara presencia Mutación del gen <i>MECP2</i></p> <p>Búsqueda de mutación <i>CDKL5</i></p>	<p>Genética Molecular</p> <p>La mayoría tienen mutaciones del gen <i>MECP2</i></p>

6. ESTUDIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO

Estudios Neurofisiológicos.

La correlación fenotípica con el electroencefalograma (EEG) de cada uno de los 4 Estadios Clínicos del RTT se publicó desde 1993³⁵, aunque no todos los autores consideran que son de utilidad³⁶, esta correlación ha permitido, en forma sencilla y accesible, complementar información sobre el diagnóstico y la evolución del RTT. **Cuadro 3.**

CUADRO 3. CARACTERÍSTICAS DEL EEG. Modificado Bader G, Hagne I 1993.

ESTADIO I.	Generalmente normal, en ocasiones lentificación.
ESTADIO II.	Puntas centrales, centro-parietales seguidas por otros patrones epilépticos. Por ejemplo: puntas multifocales o sincrónicas bilaterales lentas.
ESTADIO III	Brotos theta y delta intermitentes con intervalos de supresión (peudoperiódico) semejantes a las observadas en encefalitis por virus lentos, Creutzfeldt-Jacob Actividad mono-rítmica. Puede persistir el patrón del Estadio II.
ESTADIO IV.	Ondas rítmicas generalizadas continuas Puede persistir el patrón Estadio II-III

***NO siempre existe correlación** del EEG con los estadios clínicos.

El Video EEG ayuda a diferenciar los paroxismos epilépticos de los no epilépticos ¹⁸.

El estudio poligráfico es de gran utilidad cuando se registra en forma simultánea la función cortical y la del tallo cerebral; este estudio consiste en la monitorización de los movimientos de los músculos torácicos y abdominales,

frecuencias cardíaca y respiratoria, electrocardiograma (EKG), saturación de O₂ y medición del CO₂ espirado^{2,13,18}.

La electromiografía y la velocidad de conducción en el RTT muestran, en la transición del Estadio III-IV, alteración neuropática y neuropatía axonal, respectivamente. Los potenciales evocados somatosensoriales se alteran cuando existe escoliosis severa². Los potenciales auditivos y visuales siempre son normales.

Estudios de Imagen.

En el RTT las imágenes de tomografía axial computarizada de cráneo (TAC) y la Imagen por resonancia magnética cerebral (IRM) son normales, sin embargo algunos casos confirmados pueden presentar disminución leve de volumen cerebral (atrofia), especialmente en el lóbulo frontal. La espectroscopia puede revelar incremento en el pico de glutamato, relacionado con descargas cerebrales¹⁵. Estos estudios se deben realizar en todos los casos para excluir otros trastornos neurológicos primarios.

Estudios Anatómo-patológicos cerebrales.

En el examen macroscópico del cerebro hay disminución del volumen en los lóbulos fronto-temporales y caudado, el peso está disminuido, y se ha referido ausencia de melanina en la *sustancia nigra*. En el estudio microscópico las neuronas son pequeñas con dendritas simplificadas y reducción de sus espinas inmaduras, no existe pérdida neuronal, ni evidencia de progresión reconocible⁷.

Estudios de Biología Molecular.

El estudio molecular es necesario para todos los pacientes con RTT, sin embargo cuando el resultado es negativo no lo descarta; primero porque el diagnóstico sigue siendo clínico y segundo, porque es muy probable que existan más mutaciones (cerca de 200) en el gen *MECP2* aún no descritas, u

otros genes además de los actualmente encontrados. En las pacientes pequeñas si es positivo confirma el diagnóstico.

En el RTT clásico y en las variantes atípicas se han descrito variantes polimórficas. Si no se detectan mutaciones en el gen MECP2 el abordaje debe incluir otros genes como CDKL5 y FOXP1 entre otros, relacionados con el fenotipo RTT².

El estudio molecular de pacientes con RTT clásico es positivo en 90% con técnicas de secuenciación y el porcentaje se eleva a 95% cuando se utilizan métodos de amplificación. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se recomienda realizar la prueba molecular a las mamás de las pacientes para identificar a las posibles portadoras asintomáticas. Algunas mutaciones se han podido detectar en líquido amniótico².

Las mutaciones detectadas hasta la actualidad se pueden consultar en la base de datos que se encuentra registrada en el sitio Web de la Fundación Internacional del síndrome de Rett.

7. ESTUDIO CLÍNICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

En el 2008 Rubio-Rincón (motivo de tesis) y Medina-Crespo describieron las características fenotípicas de 37 casos en el Instituto Nacional de Pediatría. Los datos más relevantes tuvieron las siguientes frecuencias: microcefalia en 35 (94.5%); epilepsia en 33 (89.1%), con intervalo de inicio de presentación de los 3 meses a los 2 años y medio de edad, las crisis parciales fueron la más prevalentes. En los paroxismos no epilépticos encontraron que: la hiperventilación fue la disritmia respiratoria más frecuente en 31 casos (83%) seguido del bruxismo en 17 (45.9%), 15 niñas con aerofagia (40.5%); y la distensión abdominal severa en 13 de ellas (35.1%)³¹.

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En cada uno de los 4 Estadios Clínicos hay que considerar el diagnóstico diferencial. Las entidades más frecuentes a considerar se señalan a continuación:

Síndrome de Angelman

Ese síndrome tiene algunas características fenotípicas parecidas, sin embargo las facies de este son muy características, además de no ser evidente como en RTT la presencia de regresión y los hallazgos en el EEG así como la mutación de otro gen².

Lipofuscinosis cereroidea neuronal infantil

Los pacientes cursan con regresión y epilepsia de difícil control, sin embargo tienen alteraciones retinianas que provocan ceguera² entre otras características.

Psicosis infantil desintegrativa

Esta patología puede cursar con autismo, sin embargo no cursa con dispraxias ni síntomas distónicos, la conducta autista en el RTT es transitoria y sólo está presente en el Estadio II².

Síndrome de Pitt-Hopkins

Este síndrome cursa con discapacidad intelectual severa, autismo e hiperventilación con dismorfismo característico, está relacionado con alteraciones en genes TCF4, CNTNAP2- y NRXN1- 2009^{2,7}.

Resulta interesante señalar que las mutaciones del gen *MECP2* relacionadas con el síndrome de duplicación por una traslocación autosómica del cromosoma

X también provocan cuadros clínicos diferentes al RTT, que presentan discapacidad intelectual con o sin trastornos psiquiátricos en ambos sexos.

La duplicación de todo el gen *MECP2*, y en ocasiones genes contiguos, presentan cuadros de hipotonía infantil, infección respiratoria recurrente, discapacidad intelectual, ausencia del desarrollo del lenguaje, crisis convulsivas y espasticidad progresiva. La recurrencia de las infecciones respiratorias puede ser un criterio que distingue estos casos de otros síndromes².

Las mutaciones comprobadas del gen *MECP2* en una misma familia pueden tener diferencias fenotípicas desde RTT clásico hasta sólo retraso mental leve.

9. TRATAMIENTO

No farmacológico.

El manejo del RTT es multidisciplinario y con mejor respuesta en edades tempranas. La terapia debe ser individualizada para cada una de las pacientes, las actividades repetitivas son más efectivas, así como el entrenamiento de la comunicación con la mirada. Las actividades motoras se facilitan cuando los padres y terapeutas inician el movimiento esperado, el cual se logra indicándole verbalmente a la niña las actividades que a ésta se le va a realizar. Las férulas, siempre suaves, para evitar las estereotipias de las manos, pueden promover y también facilitar las actividades compartidas, hay que considerar las latencias prolongadas para esperar sus respuestas².

La natación ayuda a disminuir la ansiedad e incrementa el tono muscular paravertebral. La equinoterapia es altamente recomendada para prevenir e incluso mejorar la escoliosis y la tensión emocional¹⁹.

El consejo genético se recomienda en todos los casos en especial para la detección de posibles portadoras, y en algunas madres el diagnóstico prenatal⁸.

En países desarrollados se han establecido centros para la atención del RTT, llamados "Rett Center", que cuentan con personal de diferentes especialidades. Estos centros han creado modelos a base de juegos para la terapia física y multi sensorial desde la infancia y hasta vida adulta, en los diferentes Estadios Clínicos del RTT. Le sugerimos al lector informarse de las actividades y programas de los "Rett Centers" en el mundo²⁹.

Tratamiento Farmacológico.

Trastornos del sueño:

Descartar, causas como otitis media, obstrucción nasofaríngea, reflujo gastroesofágico abscesos dentarios antes de considerar una causa primaria. La higiene de sueño es una de las primeras estrategias. Se ha utilizado Melatonina con buenos resultados, otros medicamentos incluyen L-carnitina, aminoácido derivado de metionina y lisina, Trazodone (modulador de los receptores de serotonina) así como hidrato de cloral¹.

Trastornos cardiacos:

El uso de beta bloqueados no es efectivo. El evitar ciertos fármacos ayuda a no tener complicaciones graves en las disritmias cardiacas, hay que evitar macrólidos así como una larga lista de medicamentos que se pueden consultar en la página Web, al final del capítulo¹.

Las alteraciones del ritmo cardiaco no se manejan con antiaritmicos convencionales sino con neurotransmisores como: serotonina, ácido y aminobutírico, serotoninérgicos, angiotensina II o encefalina²⁵.

Osteopenia:

Es recomendable siempre utilizar suplementos con vitamina D, otra opción son los bisfosfonatos que inhiben la reabsorción ósea, pero provocan gastralgia. La carbamazepina, fenitoína, valproato y levetiracetam disminuyen los niveles de calcio sérico¹.

Ansiedad:

Resulta interesante señalar que los inhibidores de la recaptura de serotonina incrementan los niveles de Mecp2 mRNA en estudios de modelo de ratas. La risperidona puede utilizarse en especial si existe autoagresión o agitación¹.

Trastornos gastrointestinales:

En la nutrición se recomiendan alimentos con alto valor calórico y cantidad adecuada de agua ya que ayudan a la buena nutrición y a la motilidad intestinal, aunados a la actividad física y el masaje abdominal infra-umbilical en sentido de las manecillas del reloj.

La simeticona se utiliza para prevenir y aliviar el meteorismo así como el reflujo gastroesofágico. Laxantes más efectivos son el polietileno glicol 3350, los senósidos o el hidróxido de magnesio, siempre y cuando exista una ingesta adecuada de agua^{1,28,29}.

Para la gastritis se pueden manejar los bloqueadores de los receptores H2 histamínicos, aunque no se recomienda la cimetidina por la gran interacción farmacológica y por ser un potente inductor enzimático que puede alterar la concentración de los antiepilépticos. Otra buena opción son los medicamentos inhibidores de la bomba de protones, sin embargo ésta puede provocar osteopenia¹.

Epilepsia:

El valproato de sodio es el fármaco más utilizado, generalmente se maneja en combinación con otros antiepilépticos como la oxcarbacepina. La lamotrigina es un antiepiléptico de amplio espectro que no disminuye el calcio sérico, y también se recomienda para el RTT. En casos de difícil control se ha propuesto el levetiracetam. En un número reducido de casos se ha utilizado el estimulador vagal o la dieta cetogénica especialmente cuando existe epilepsia o estado epiléptico suprarrefractarios^{1,12}.

Alteraciones Respiratorias:

Muchos factores intervienen y algunos son desconocidos. Se sabe sin embargo, que las benzodiazepinas u opioides están contraindicados. En forma experimental se ha visto mejoría, en modelos con ratones manejados con antidepresivos tricíclicos. Una de las grandes promesas está en el factor BDNF que revierte las alteraciones sinápticas del tallo cerebral¹. Las disritmias que producen alcalosis respiratoria se tratan con mascarilla facial y bolsa de 5 litros o carbogen (requiere monitorización gasométrica). Las que producen acidosis respiratoria, se tratan con teofilina, risperidona o pipamperona. Ambos manejos requieren un estudio previo de espiración de bióxido de carbono (CO₂)²¹.

Alteraciones bucales:

La capacitación para las técnicas de cepillado es indispensable. El bruxismo ha sido manejado con prótesis (guardas) orales y en ocasiones se asocian con acupuntura o toxina botulínica en los músculos temporal-mandibulares con buenos resultados²⁶.

10. INVESTIGACIONES.

Por el momento ninguna estrategia o medicamento es curativo en el RTT.

Las manifestaciones clínicas se detectan meses después del nacimiento, cuando las proteínas de diversos genes modulados por el MECP en sitios y tiempos específicos ya han alterado los periodos de organización sináptica en el sistema nervioso. La alteración de neurotransmisores y receptores pueden explicar la mayoría de los síntomas de los órganos afectados^{14,15}.

La memantina, derivada de la amantadina (anti-influenza), es un antagonista de baja afinidad de los receptores no competitivos del N-metil-D-aspartato (NMDA), relacionados con la plasticidad sináptica. Se ha estudiado ampliamente en humanos para disminuir la progresión de la enfermedad de Alzheimer y ahora está en investigación para utilizarse en el RTT³⁷.

Con el fin de encontrar un manejo más selectivo del RTT se han propuesto tratamientos en modelos de ratones genéticamente idénticos (*knockout*) tanto hembras como machos. Las proteínas más estudiadas son: BDNF e IGF1^{2,8}. Una hipótesis interesante que se basa en el desarrollo de la microglia propone trasplante de médula ósea³⁸.

En el mundo existen muchos protocolos científicos encaminados a la búsqueda de tratamientos racionales y hasta curativos con fondos multimillonarios especialmente en los Estados Unidos de Norteamérica y Europa.

RECURSOS WEB

www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

www.rettsyndrome.com

Rett dataBASE <http://mecp2.chw.edu.au>

<http://www.qtdrugs.org>

11. BIBLIOGRAFÍA

- 1.Chapleau CA, Lane J, Lrimore J, Li W, et al. Recent progress in Rett Syndrome and MeCP2 dysfunction: Assessment of potencial treatment options *Future Neurol* 2013; 8:1-9
- 2.Smeets E.E.J., Pelc K. Dan B. Rett Syndrome *Mol Syndromol* 2011;2:113-127.
- 3.Kirby RS, LaneJB, Childer J et al. Longevity in Rett síndrome: analysis of the North American Database. *J Pediatr* 2010;156:135-8.
- 4.Lane JB, Lee HS, Smith LW, Cheng P et al. Clinical severity and quality of life in children and adolescents with Rett syndrome. *Neurology* 2011;77:1812-1818.
- 5.Feher S, Bebbington A, Nassar N, et al. Trends in the diagnosis of Rett syndrome in Australia. *Pediatr Res* 2011;70:313-319.
- 6.Ogier M, Katz DM, Breathing dysfunction in Rett síndrome: Undersanting epigenetic regulation of the respiratory network. *Respir Phisiol Neurobiol* 2008;164:55-63.
- 7.Percy AK Rett Syndrome: Exploring the autism link *Arch Neurol* 2011; 68: 985-989.
- 8.Díaz de León-Guerrero S, Pedraza-Alva G, Pérez-Martínez L In sickness and in health: the role of methyl-CPG binding protein 2 in the central nervous system. *Eur J Neuroscience* 2011; 33: 1653-1574.
- 9.Ravn k, Roende G, Duno M, Fuglsang K et al Two new Rett síndrome families and review of the literature:expanding the knowledge of MECP2 framshift mutations *Orph J Rare Dis* 2011;6:1-8

10. Kilstrup-Nielsen CH, Rusconi L, La Montanara P et al What we know and would like to know about CDKL5 and its involvement in epilepsy encephalopathy *Neur Plasticity* 2012;1:1-11
11. Louise S, Fyfe S, Bebbington, Bahi-Buisson N, et al. InterRett, a model for international data collection in a rare genetic disorder. *Res Autism Spectr Disord* 2009; 3 (NIH Public Access Author manuscript):1-27
12. Glaze DG, Percy AK, Skinner S, et. al Epilepsy and the natural history of Rett syndrome *Neurology* 2010; 74:909-912.
13. Cardoza B, Clarke A, Wilcox J et al. Epilepsy in Rett syndrome: Association between phenotype and genotype, and implications for practice. *Seizure* 2011; 20:646-649.
14. Boggio EM, Lonetti G, Pizzorusso T, Giustetto M Synaptic determinants of Rett syndrome. *Front in Synaptic Neurosc* 2010;2:1-11.
15. Goffin D, Zhou Z The neural circuit basis of Rett syndrome *Front Biol (Beijing)* 2012; 7:428-435.
16. Hagberg B. Clinical criteria, stages and natural history. En Hagberg B, Anvret M, Wahlström J (eds) *Rett syndrome clinical & Biological Aspects* Cambridge University Press London 1993, 4-20.
17. Dolce A, Ben-Zeev B, Naidu S, Kossoff EH. Rett Syndrome and epilepsy: an update for child neurologist. *Pediatr Neurol* 2013;48:337-45.
18. Nissenkorn A, Gak E, Vecsler M et al Epilepsy in Rett syndrome. The experience of National Rett Center *Epilepsia* 2010;51:1252-1258.
19. d'Orsi G, Trivisano M, Luisi C, Demaio V et al Epileptic seizure, movement disorders, and breathing disturbances in Rett syndrome: diagnostic relevance of video-polygraphy *Epilepsy Behav* 2012;25:401-7

20. Roche Martínez A, Alonso Colmenero MI, Gomes Pereira A et al Reflex seizures in Rett syndrome *Epileptic Disord* 2011; 13:389-93.
21. Julu PO, Engerström IW, Hansen S et al. clinical update: Addressing the cardiorespiratory challenges posed by Rett Syndrome in medicine. The Frösö Declaration. *The Lancet* 2008;371:1981-1983.
22. Katz DM, Dutschmann M, Ramirez-Merino J, Hilaire G. Breathing disorders in Rett syndrome: progressive Neurochemical dysfunction in respiratory network after birth *Respir Physiol Neurobiol* 2009;168:101-108.
23. Ramírez JM, Ward CS, Neul JL Breathing challenges in Rett syndrome: lessons learned from humans and animal models. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;182 NIH Public Access: 1-16
24. Hagebeuk EE, VAN DEN Bossche RA, DE Weerd AW. Respiratory and sleep disorders in female children with an atypical Rett syndrome caused by mutations in the CDKL5 gene. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:480-4.
25. Acampa M, Guideri F. Cardiac disease and Rett Syndrome *Arch Dis Child* 2006;91:440-443.
26. Fuertes-González MC, Silvestre FJ, Almerich-Silla JM. Oral findings in Rett syndrome: a systematic review of the dental literature. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2011;16:37-41
27. Lotan M, Merrick J, Kandel I, Morad M. Aging in persons with Rett syndrome: An update review. *TheScientificWorldJOURNAL* 2010;10:778-787.
28. Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, Geerts S et al. All Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:292-298.

29. Lotan M, Zysman L. The digestive system and nutritional considerations for individuals with Rett syndrome. *JIMD Reports* 2006;5:1737-1749
30. Halbach NSJ, Smeets EEJ, Bierau J, Keularts IMLW, Plasqui G, Julu PO, Engerström W et al. Altered carbon dioxide metabolism and creatine abnormalities in Rett syndrome. *JIMD Reports* 2011;76:117-124.
31. Rubio-Rincon G, Medina-Crespo V. Características fenotípicas en los pacientes con síndrome de Rett del Instituto Nacional de Pediatría. Serie de Casos. Tesis para obtener diploma de subespecialidad en Neurología Pediátrica. UNAM Instituto Nacional de Pediatría. México DF, 2008
32. Neul 2010 Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D., Christodoulou J., Leonard H. et al Rett syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Ann Neurol* 2010;68:944-950
33. Jacob DF, Ramsaswamy V, Andersen J, et al Atypical Rett syndrome with selective FOXP1 deletion detected by comparative genomic hybridization; case report and review of literature 2009; 17:1577-1581
34. Neul JL. The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism. *Dialogues Clin Neurosci* 2012;14:253-262.
35. Bader G, Hagne I. Neurophysiological diagnosis En Hagberg B. Anvret M, Wahlström J (eds) Rett syndrome clinical & Biological Aspects Cambridge University Press London 1993, 72 -79.
36. Moser SJ, Weber P, Lütschig J. Rett syndrome: clinical and electrophysiologic aspects. *Pediatr Neurol* 2007;36:95-100.
37. Bello O, Blair K, Chapeau C, Larimore JL. Is memantine a potential therapeutic for Rett syndrome? *Frontiers in Neuroscience* 2013;7:1-3

38.Derecki N, Katzmarski N, Kipnis J et al. Microglia as a critical player in both developmental and late-life CNS pathologies. *Acta Neuropatol* 2014;128:333-345.