
Síndrome de Rett: ¿qué debemos saber los pediatras de Atención Primaria? A propósito de un caso

FJ. Navarro Quesada^a, MA. Gracia Alfonso^b, R. Camino León^c,
D. Espejo Comino^d, C. Pedraza Martínez^e

^aPediatra. Centro de Salud Montilla.

^bPediatra. Centro de Salud La Carlota.

^cServicio de Neuropediatría. Hospital Reina Sofía.

^dDiplomado en Fisioterapia. Colegio de Educación Especial El Molinillo, Montilla.

^eDiplomada en Logopedia. Colegio de Educación Especial El Molinillo, Montilla.
Córdoba.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007;9:455-74

M.ª Amparo Gracia Alfonso, magracia@supercable.es

Resumen

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno neurodegenerativo con un cuadro clínico característico. Aparece casi exclusivamente en niñas y está genéticamente determinado; la mayoría de los casos son esporádicos. En 1999 fue descubierta su asociación con mutaciones originadas en el gen MECP2 (methyl-CpG binding protein 2 gene), localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28). El SR es un proceso lentamente progresivo que merma considerablemente la calidad de vida de estas niñas y sus familias y que acaba afectando a todos los órganos de la economía. El tratamiento es de soporte. Se presenta el caso clínico de una niña de 15 años con SR clásico, y se realiza una revisión actualizada de dicho síndrome, haciendo hincapié en las herramientas diagnósticas, terapéuticas y de apoyo a las familias de las que se dispone hoy en día. El pediatra de Atención Primaria debería sospechar el SR cuando atiende en la consulta a pacientes del sexo femenino con retraso psicomotor, pérdida del empleo útil de las manos con aparición de movimientos estereotipados de éstas junto con conducta autista.

Palabras clave: Síndrome de Rett, Retraso mental, Autismo, Estereotipias manuales, MECP2.

Abstract

Rett syndrome (RS) is a neurodegenerative disease with characteristic clinical signs. It is a very rare genetic disease affecting almost exclusively females. It is associated with mutations of the MECP2 gene (methyl-CpG binding protein gene) located in the long branch of the X chromosome (Xq28). RS causes a slow progressive disability affecting all the organs in the body with loss of quality of life for the patient and the family. Treatment is supportive. We describe a case of a 15 year old female with classical RS together with a literature re-

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

view about the syndrome, diagnosis, therapeutics and family support available. First opinion pediatricians should include RS in the list of differential diagnoses when presented with a young female patient with abnormal psychomotor development, loss of normal use of the hands with stereotypic movements and autistic behaviour.

Key words: Rett syndrome, Mental retardation, Autism, Stereotypic movements of the hands, MECP2.

Introducción

En 1966, Rett describe como "atrofia cerebral progresiva asociada a hiperamoniemia" un síndrome clínico caracterizado por movimientos estereotipados de las manos, oligofrenia grave e hiperamoniemia que se observa exclusivamente en niñas^{1,2}. Durante algunos años, esta descripción semiológica pasa desapercibida, debido en parte al dato analítico señalado por Rett que posteriormente no se ha comprobado. En 1983, Hagberg et al describen las características clínicas de 35 familias con síndrome de Rett (SR), el cual se define como un síndrome progresivo de autismo, demencia, pérdida de la utilización de las manos y aparición de estereotipias manuales de frotamiento o lavado^{1,2}. Tras esta aportación, el conocimiento del síndrome fue ampliándose y se precisó el variado fenotipo del cuadro.

Los estudios epidemiológicos del SR realizados en diferentes países muestran una prevalencia entre 1/12.000 y 1/15.000³. En nuestro país, Pineda y cols comunican la existencia de 207 casos en el año 1999³. Afecta sobre todo a muje-

res, aunque también se han descrito casos en varones. El diagnóstico de sospecha es eminentemente clínico, y está basado en unos criterios bien definidos (tabla I).

En el SR existe un deterioro psicomotor progresivo, que evoluciona en brotes y que aparece en niñas de aspecto normal en sus primeros meses de vida (dato clínico de gran valor para el diagnóstico de sospecha). El estancamiento y la regresión comienzan entre los 6-18 meses de edad. El crecimiento del perímetro craneal, normal al nacer, se detiene y evoluciona en la mayoría de los casos a una microcefalia adquirida (dato también importante para el diagnóstico de sospecha). El deterioro de la comunicación y del lenguaje oral suele ser bastante precoz y muchas veces es el síntoma que más alarma a la familia o al pediatra, junto con la pérdida del empleo útil de las manos, con movimientos estereotipados y repetidos de éstas en forma de lavado y golpeteo. Debido a que los médicos que atienden a niños no suelen estar muy familiarizados con este síndro-

Tabla I. Criterios diagnósticos del síndrome de Rett clásico (tomado de Hagberg B⁶)
Criterios necesarios
Período pre- y perinatal aparentemente normal
Desarrollo psicomotor aparentemente normal, al menos los primeros 5-6 meses
Perímetro cefálico normal en el nacimiento
Desaceleración del crecimiento cefálico (de 3 meses a 3 años de edad)
Pérdida de logros adquiridos: <ul style="list-style-type: none"> - Logros manuales propositivos adquiridos - Palabras adquiridas aprendidas/balbuceadas - Habilidades comunicativas
Aparición de deficiencia mental obvia
Aparición sucesivamente de estereotipias manuales intensas: <ul style="list-style-type: none"> - Retorcimiento/apretón de manos - Lavado/golpeteo/frotado de manos - Manos en la boca/tirón de lengua
Anormalidades en la marcha en niñas ambulantes: <ul style="list-style-type: none"> - Dispraxia/apraxia de la marcha - Ataxia del tronco brusca/dispraxia corporal
Intento de diagnóstico entre los 2-5 años de edad
Criterios de apoyo
Disfunción respiratoria: <ul style="list-style-type: none"> - Apnea periódica al despertar - Hiperventilación intermitente - Espasmos del sollozo - Expulsión forzada de saliva/aire - Aire tragado con distensión abdominal
Anomalías en el electroencefalograma: <ul style="list-style-type: none"> - Actividad en vigilia lentificada y enlentecimiento rítmico intermitente (3-5 Hz) - Descargas epileptiformes, con o sin crisis clínicas
Epilepsia/varios tipos de crisis
Signos de espasticidad, más tarde consunción muscular o rasgos distónicos
Trastornos vasomotores periféricos
Escoliosis de tipo neurógeno
Pies hipotróficos pequeños y fríos
Retraso del crecimiento
Criterios de exclusión
Organomegalia y otros signos de enfermedades por depósito
Retinopatía o atrofia óptica
Microcefalia en el nacimiento
Existencia de trastorno metabólico o heredodegenerativo identificable
Trastorno neurológico adquirido debido a infecciones o traumatismo craneal grave
Evidencia del retraso del crecimiento intrauterino
Evidencia de daño cerebral adquirido perinatalmente

me y a que el cuadro clínico se instaura a veces muy lentamente, es frecuente que el diagnóstico se demore hasta los 3-5 años, edad en la que se suelen ya cumplir la mayoría de los criterios establecidos (tabla I).

El cuadro avanza inexorablemente hacia un deterioro progresivo y afecta, en mayor o menor grado, a todos los órganos de la economía (tabla II)⁵. De forma temporal, y en la mitad de los casos, los pacientes pueden llegar a caminar y la comunicación puede mejorar. La evolución de este proceso se ha clasificado en cuatro etapas o estadios que se mantienen actualmente con pequeñas modificaciones y puntos añadidos, fruto de las observaciones de los últimos años².

El SR clásico o típico se presenta en el 75-80% de los casos, pero existe toda una serie de formas atípicas que, de manera esquemática, se pueden catalogar en tres grandes grupos¹⁻²: variantes congénitas de inicio temprano, formas frustres y formas de regresión tardía. Hay pues una amplia variabilidad en la expresión clínica del SR².

Caso clínico

Niña que actualmente cuenta con 15 años de edad. Es estudiada por primera vez a los 14 meses de vida por retraso

psicomotor; entonces es diagnosticada de síndrome de Rett subtipo I de Kerr Stephenson.

Esta niña consultaba porque a partir de los 7-8 meses de edad se observó que su desarrollo se enlentecía. A los 10 meses de edad, a la familia le llamaba la atención que la niña parecía no oír lo que se le decía, ni miraba a la cara cuando se le hablaba. A partir del año se percibieron un estancamiento y una regresión posterior: dejó de coger las cosas, no ponía atención en nada, comenzó a darse con una mano sobre la otra o a llevarse las manos a la boca o a ensalivarlas. Notaban cierta flojedad en las manos y piernas, dormía mal y presentaba bruxismo. Desde los 14 meses de edad no respondía a estímulos sensoriales auditivos ni visuales.

Entre los antecedentes personales consta un desarrollo psicomotor satisfactorio hasta los 11 meses de edad. Entre los antecedentes obstétricos, constan un embarazo bien controlado, movimientos fetales a partir del cuarto mes, parto a término con presentación cefálica y peso al nacimiento de 3.690 g. Entre los antecedentes familiares no constaba la existencia de encefalopatías, abortos ni consanguinidad.

En la exploración neurológica se observaba motilidad global y espontánea

Tabla II. Sintomatología asociada al síndrome de Rett⁵

1. Conductas: <ul style="list-style-type: none">- Fluctuaciones en el estado de ánimo- Irritabilidad. Insomnio/somnolencia- Crisis de llanto inmotivado- Bruxismo- Autoagresiones
2. Relacionadas con el sistema nervioso: <ul style="list-style-type: none">- Patrones respiratorios anormales (en vigilia): hiperventilación/contención de la respiración, apnea, respiración rápida y superficial. Aerofagia- Frialdad de extremidades. Sudoración alterada- Alteraciones en la regulación de la temperatura corporal: Hipo-/hipertermia
3. Cardiovasculares: <ul style="list-style-type: none">- Arritmias cardíacas: bloqueos A-V. Riesgo aumentado de muerte súbita.- Deterioro de la circulación periférica: extremidades con cambio de coloración
4. Aparato digestivo: <ul style="list-style-type: none">- Deglución alterada- Dismotilidad gastroesofágica. Vaciamiento gástrico enlentecido. Riesgo aumentado de aspiraciones- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)*- Estreñimiento pertinaz. Riesgo aumentado de impactación fecal- Riesgo aumentado de vólvulo intestinal e intususpección- Gingivitis/periodontitis. Desgaste dental secundario a bruxismo- Mayor incidencia de intolerancia permanente a la lactosa
5. Aparato genitourinario: <ul style="list-style-type: none">- Pubertad precoz/retrasada (más bien relacionado con el peso corporal alcanzado)
6. Aparato locomotor: <ul style="list-style-type: none">- Escoliosis grave y progresiva- Osteoporosis. Riesgo aumentado de fracturas- Tendencia a pie equino

* Aunque ya retirado por la FDA, se hace hincapié en que está totalmente contraindicada la utilización de cisaprida para el tratamiento de la ERGE en el SR por el riesgo elevado de muerte súbita (síndrome QT largo).

escasa. Presentaba las siguientes actitudes posturales: decúbito dorsal con la cabeza en el plano sagital; decúbito ventral, levantaba la cabeza del plano de la cama; suspensión dorsal y ventral con la cabeza en el plano del eje corpo-

ral; control de la cabeza; sedestación adquirida; bipedestación con apoyo; iniciaba reacciones posturales de paracaídas; hipotonía global más marcada en eje; reflejos musculares profundos presentes; reflejos plantares en flexión;

desconexión psicosensores; a pequeña distancia, contacto ocular persistente; perímetro craneal de 45,5 cm (P3).

Al deterioro psicomotor se fueron añadiendo otros síntomas, como dificultades para dormir, crisis de agitación intensa y vómitos recurrentes (fue diagnosticada de enfermedad por reflujo gastroesofágico). Deambulaba siempre cogida de la mano y con dificultad y es a partir de los 4 años cuando acaba perdiendo totalmente la capacidad de deambular. A partir de los 5 años aparecieron crisis convulsivas de tipo generalizado y parcial, e inicia tratamiento antiepiléptico con vigabatrina, carbamacepina y lamotrigina. En los siguientes años aparecería una escoliosis dorsolumbar importante, dos episodios de neumonías por aspiración y múltiples crisis de hiperventilación-apnea, siempre en vigilia. A partir de los 10 años de edad, se observa cierta estabilidad clínica. Las crisis convulsivas aparecen de forma muy esporádica y no presenta más neumonías por aspiración.

Actualmente no deambula; no controla esfínteres; presenta dificultades para deglutir aunque se alimenta por vía oral; persisten el bruxismo, el golpeteo de manos contra la cabeza, episodios de hiperventilación-apnea y comportamiento autista, aunque a veces parece conectar y querer lanzar algún monosílabo.

En el año 2001, se realizó el estudio genético del síndrome de Rett de la niña y su familia. Se detecta en la niña la mutación 808C->T en heterocigosis, mutación que causa una proteína MECP2 truncada R270X. La mutación no es hallada ni en los progenitores ni en el hermano, por lo que se presupone un origen *de novo*.

Discusión

Cuidar hoy... curar mañana. Éste es el lema de la Asociación Internacional del Síndrome de Rett (IRSA), el cual resume de forma muy concisa cuál puede ser la función del pediatra de Atención Primaria en el manejo de esta enfermedad: la sospecha inicial de la enfermedad en la consulta de pediatría, ya que, a diferencia de otros niños con retraso psicomotor, estas niñas no tienen factores de riesgo neurológicos; y ofrecer un tratamiento integral de la enfermedad a estas niñas y a sus familias una vez confirmado el diagnóstico. El pediatra de Atención Primaria, a través del programa de salud infantil, donde se analizan pormenorizadamente los hitos del desarrollo psicomotor del niño, se encuentra en el escenario ideal para poder sospechar precozmente la existencia de un SR (tabla I), y realizar su posterior derivación a Atención Especializada para su confirmación.

El SR precisa de un tratamiento integral, pues acaba afectando a todos los órganos de la economía (tabla II). El pediatra deberá hacer frente a los patrones de conducta alterada que se presentan, tales como crisis de llanto inmotivado, bruxismo (precisará revisiones anuales por el odontólogo por el desgaste dental que produce), insomnio (necesitará usar melatonina o benzodiazepinas en algunas ocasiones) y autoagresiones (utilización de correas para las manos o risperidona en bajas dosis). Es frecuente la presencia de patrones respiratorios anormales en vigilia, para lo cual será útil contar con una fuente de oxígeno en casa para su aplicación en casos de apneas prolongadas/convulsiones. La naltrexona, un antagonista opiáceo, puede ayudar a estabilizar las irregularidades respiratorias⁵. Las crisis epilépticas pueden ser de tipo parcial y generalizado y precisarán para su control la utilización de fármacos antiepilépticos, a veces en forma de bi- o triterapia. Se deberá tener especial cuidado con la frialdad de las extremidades (sobre todo las inferiores) que tienen estas niñas; se las debe proteger adecuadamente del frío y los traumatismos con ropa y calzado adecuados. Suplementar la dieta con L-carnitina puede resultar útil para disminuir el riesgo de muerte súbita que presentan estas pa-

cientes, así como evitar medicaciones arritmogénicas tales como la cisaprida, la tioridacina, la imipramina, los antiarrítmicos, el tiopental, la succinilcolina y la eritromicina o el quetoconazol. También puede suplementarse la dieta con ácido fólico pues se ha visto una disminución de la concentración de éste en el sistema nervioso central de estas niñas. Uno de los puntos débiles del SR es el aparato digestivo. La dificultad que presentan en la deglución aumenta enormemente el riesgo de aspiraciones y de neumonías, causa frecuente de muerte en estas pacientes. Si la niña tiene capacidad suficiente para deglutir, se podrá optar por alimentarla por vía oral, ofreciéndole purés y comida líquida. Si la deglución resulta incoordinada y ha habido episodios importantes de aspiraciones y neumonías y/o desnutrición progresiva, habrá que plantearse la realización de una gastrostomía. Cuando la enfermedad avanza, la alimentación a base de productos de nutrición enteral puede resultar útil y necesaria. Conviene excluir la lactosa de la dieta, ya que un porcentaje alto de estas niñas son intolerantes permanentes a ella⁵. Es muy frecuente la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, que se manifiesta por vómitos, regurgitaciones y crisis de llanto intenso después de las comidas. Es necesario utilizar ome-

prazol, alcalinos y domperidona para controlar los síntomas de reflujo. Es frecuente también el estreñimiento, por lo que la dieta será rica en fibra y se deberán utilizar laxantes o enemas de limpieza cuando haya impactación fecal. Finalmente, es primordial en estas niñas la utilización de técnicas de fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia, musicoterapia, hidroterapia y equinoterapia para mejorar su calidad de vida, evitando, sobre todo, la evolución rápida hacia una escoliosis grave.

Disponemos hoy en día de un marcador genético para el SR: el gen MECP2, descubierto en 1999, y cuyas mutaciones mayoritariamente producen este síndrome¹. Recientemente se han identificado otros genes candidatos como el CDKL5, localizado también en el cromosoma X, (Xp22, formas atípicas de SR) y el gen Netrin G1, un gen autosómico localizado en el cromosoma 1p (en caso típico de SR)¹. Es en la región Xq28 del cromosoma X donde se halla el gen MECP2. En el 60% de las niñas con SR las mutaciones puntuales ocurren de novo^{6,7}. La herencia es de tipo dominante ligada al cromosoma X y, por ello, los varones no llegan a nacer o mueren al poco tiempo por una encefalopatía congénita grave¹. En España, Eugenia Monròs y cols identificaron la mutación

del MECP2 en un niño de 13 años con fenotipo Rett clásico⁶.

En los últimos años se ha intentado buscar la asociación entre genotipo-fenotipo en las niñas con SR, y los resultados preliminares han sido muy dispares^{8,9}. En general, las mutaciones de cambio de aminoácido producen una menor gravedad y un mejor lenguaje, mientras que las mutaciones tipo codon stop generan un cuadro mucho más grave. Los matices semiológicos y evolutivos de las afectas por el SR han llevado a algunos autores a considerar subtipos dentro del SR clásico².

El caso aquí presentado correspondería a un SR clásico, fenotipo II (ambulante transitoria), con mutación del MECP2 808C->T (cambio de aminoácido) que origina una proteína truncada R270X. Esta mutación supone, según la base de datos sobre mutaciones MECP2, RettBASE, mecip2.chw.edu.au y MeCP2.org.uk, el 9,6% de todas las mutaciones recogidas hasta el momento². Se ha observado también que las niñas con SR que poseen la mutación R270X parecen tener menos supervivencia⁹ así como una mayor persistencia y frecuencia de las estereotipias manuales⁸.

Una vez hecho el diagnóstico, el pediatra puede orientar a las familias sobre los medios disponibles para poder afrontar

con éxito la enfermedad, actuando como coordinador entre los diversos especialistas/instituciones/organismos que van a visitar el "País Rett"⁵. El pediatra de Atención Primaria tiene al alcance un magnífico manual en castellano sobre el SR, editado en España por la Asociación Valenciana de Síndrome de Rett, traducida de la versión inglesa original editada por la IRSA en 1999⁶, de la que ya se dispone de una actualizada recientemente y que se puede consultar íntegramente en la dirección www.rett.es. La información aportada, tanto en la página web como en la del manual, es enormemente útil para el pediatra que tenga que enfrentarse con el SR, el cual afecta, como hemos visto, de forma más o menos intensa, a todos los órganos de la economía (tabla II). No olvidemos que el apoyo emocional que se puede aportar a estas familias forma parte de la terapia que debemos utilizar, así como prestar una exquisita coordinación entre las familias y demás especialistas que intervendrán en los cuidados de las niñas con SR.

Quedan muchas cuestiones por resolver en relación con el SR, cuestiones que seguramente en los años venideros obtendrán una respuesta. No olvidemos, no obstante, nuestro papel como pediatras de Atención Primaria: llegar pronto a un diagnóstico de la enfermedad, infor-

mar a las familias de los medios disponibles para combatirla, rebajando la angustia que supone el impacto de su diagnóstico y, especialmente, de prestar un apoyo emocional continuo y cercano a las madres (principales cuidadoras) y padres, procurando mantener intacta la función familiar. La salud física y mental de las madres cuidadoras de niñas con síndrome de Rett está directamente relacionada con un buen ajuste familiar y social¹⁰. Las asociaciones de afectados, tanto a nivel internacional (Internacional Rett Syndrome Association, www.rettsyndrome.org/), como a nivel nacional (Asociación Valenciana y Catalana del Síndrome de Rett, www.rett.es), son de gran ayuda para las familias y para la difusión, estudio e investigación de la enfermedad.

El objetivo de este artículo se habrá cumplido si los pediatras de Atención Primaria tenemos en mente siempre este síndrome cuando veamos en nuestras consultas a niñas con retraso psicomotor, pérdida del empleo útil de las manos con aparición de movimientos estereotipados de éstas junto con conductas autistas. Entonces habrá empezado el viaje. *Cuidar hoy... curar mañana*, y como dice Kathy Hunter, fundadora y presidenta de la IRSA: "Nuestro objetivo es mantener nuestras manos unidas, am-

pliar cada vez más el círculo hasta que llegue el día en que, cuando alguien pregunte: ¿qué es el SR?, no lo haga

porque no sepa lo que es, sino porque ya no exista... puesto que ya fue derrotado".

Bibliografía

1. Tejada MI. Síndrome de Rett: actualización diagnóstica, clínica y molecular. *Rev Neurol*. 2006;42 (Supl 1):S55-9.
2. Nieto Barrera M, Nieto Jiménez M, Siljeström ML. Fenotipos clínicos del síndrome de Rett clásico. *Rev Neurol*. 2003;36 (Supl 1):S146-52.
3. Pineda M, Aracil A, Vernet A, Espada M, Cobos E, Arteaga J, y cols. Estudio del síndrome de Rett en la población española. *Rev Neurol*. 1999;28:105-9.
4. Hagberg B. Clinical criteria, stages and natural history. In: Hagberg B, ed. *Rett syndrome. Clinical and biological aspects*. Clinica in Developmental Medicine. Londres: Mac Keith Press; 1993. Vol. 127: p. 4-20.
5. Hunter K. *Manual del síndrome de Rett*. 1 ed. en español. Valencia: Asociación Valenciana del Síndrome de Rett; 1999.
6. Monros E, Armstrong J, Aibar E, Poo P, Canos I, Pineda M. Rett syndrome in Spain: mutation analysis and clinical correlations. *Brain Develop*. 2001;23:S251-3.
7. Armstrong J, Pineda M, Monros E. Mutation analysis of 16S RNA in patients with Rett syndrome. *Ped Neurol*. 2000;23:85-7.
8. Robertson L, Hall S, Jacoby B, Ellaway C, De Klerk N, Leonard H. The association between behaviour and genotype in Rett syndrome using the Australian Rett Syndrome Database. *Am J Med Genet B*. 2006;141:177-83.
9. Jian L, Archer H, Ravine D, Kerr A, De Klerk N, Christodoulou J, et al. p.R270X MECP2 mutation and mortality in Rett syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:1235-8.
10. Laurvick C, Msall M, Silburn S, Bower C, De Klerk N, Leonard H. Physical and mental health of mothers caring for a child with Rett syndrome. *Pediatrics*. 2006;118:e1152-64.

