

El Síndrome de Rett (RTT) [MIM 312750] es una enfermedad del desarrollo neurológico, de inicio precoz y que afecta de forma casi exclusiva a las niñas. Constituye la segunda causa de retraso mental profundo más frecuente en mujeres después del Síndrome de Down, con una incidencia de 1/10.000 – 1/15.000.

Diagnóstico clínico

La enfermedad, en su forma clásica, afecta sólo a niñas y se inicia alrededor del primer año de vida. Clínicamente se caracteriza por pérdida del interés por el entorno, pérdida del lenguaje, ataxia, espasticidad progresiva, epilepsia, microcefalia adquirida y estereotipias peculiares de las manos (Hagberg, 1983). El diagnóstico clínico se ve dificultado por la presencia de formas atípicas de la enfermedad (que constituyen un 22% de los casos de RTT):

1. Forma congénita: inicio neonatal, con presentación clínica comparable con la forma clásica.
2. Variante con epilepsia precoz: inicio de las crisis epilépticas antes de los 6 meses de edad, con una presentación dominada por convulsiones, especialmente espasmos en flexión.
3. Variante con regresión tardía: inicio alrededor de los 4 años, no adquiere el cuadro típico hasta los 10 años.
4. Variante con lenguaje conservado: las pacientes conservan un cierto lenguaje propositivo.

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico del Sd.Rett.

Criterios necesarios (forma clásica)	
No todos se dan necesariamente 1. Periodo pre y perinatal aparentemente normal. 2. Desarrollo psicomotor aparentemente normal hasta los 6 meses (entre 12 y 18 meses en ocasiones). 3. El perímetro craneal al nacimiento es normal. 4. Retraso en el crecimiento cefálico entre los 6 meses y los 4 años. 5. Pérdida de la utilización voluntaria de las manos entre los 6 meses y 5 años. Se acompaña de deterioro en la capacidad de comunicación y comportamiento social.	6. Ausencia de desarrollo del lenguaje o un lenguaje muy rudimentario junto con retraso psicomotor severo. Pérdida de balbuceos adquiridos / palabras aprendidas. 7. Estereotipias manuales de torsión/presión, golpeteo/palmoteo, frotamiento/lavado de manos / estirado de lengua/ ensalivado / bruxismo. 8. Alteración de la marcha (apraxia) o no adquisición de la deambulación y apraxia/ataxia de tronco entre 1-4 años. 9. Apariencia de deficiencia mental obvia. 10. El diagnóstico de certeza se realiza a partir de los 2 a 5 años
Criterios de soporte	
1. Anomalías del ritmo respiratorio en vigilia. 2. Apneas periódicas en vigilia. 3. Hiperventilación intermitente 4. Periodos de contener la respiración. 5. Emisión forzada de aire y saliva. 6. Distensión abdominal por deglución de grandes cantidades de aire. 7. Anomalías EEG (Electroencefalograma) 8. Actividad de base lenta con periodos rítmicos – intermitentes de 3-5 Hz. 9. Descargas paroxísticas epileptiformes con o sin crisis clínicas.	10. Convulsiones / epilepsia: varios tipos de crisis. 11. Signos de espasticidad - Anomalías del tono muscular con atrofia de las masas musculares y/o distonías 12. Trastornos vasomotores periféricos 13. Cifosis / escoliosis de tipo neurogénico 14. Retraso en el crecimiento (talla). 15. Pies pequeños hipotróficos y fríos. 16. Anomalías en el patrón de sueño del lactante, con mayor tiempo de sueño diurno.
Criterios de exclusión	
1. Retraso en el crecimiento dentro del útero. 2. Signos clínicos de alguna enfermedad de depósito u organomegalia (aumento crecimiento de órganos). 3. Atrofia del nervio óptico / retinopatías. 4. Tamaño pequeño del cráneo (microcefalia) congénito (desde el nacimiento).	5. Enfermedad metabólica conocida o una enfermedad neurológica progresiva. 6. Enfermedad neurológica adquirida a raíz de una infección grave o traumatismo craneoencefálico severo o evidencia de daño cerebral adquirido prenatalmente.

Diagnóstico molecular

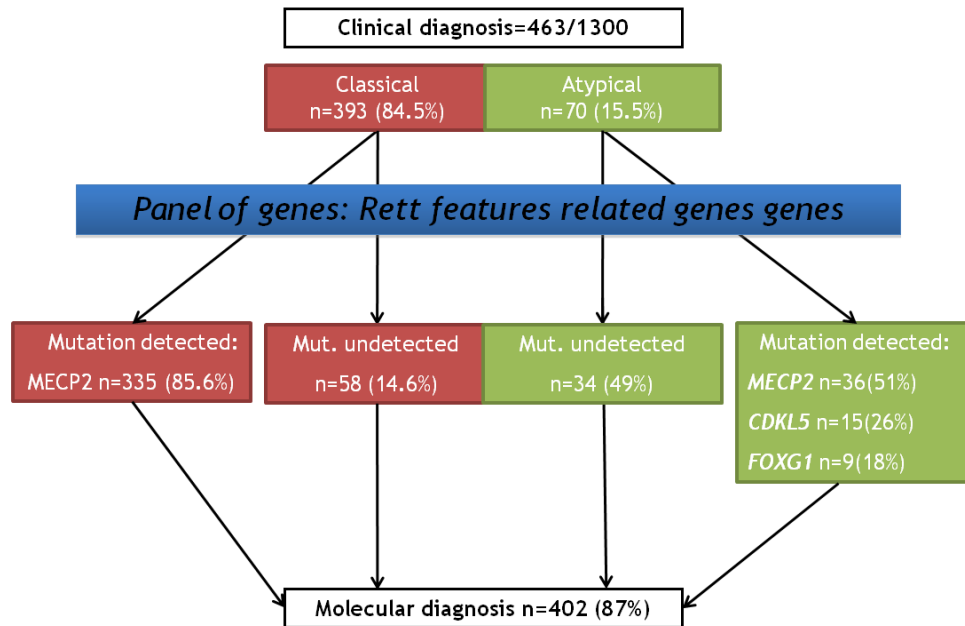
El RTT está causado principalmente por mutaciones en el gen *MECP2*. El 80% de pacientes presentan mutación en este gen y, casi en su totalidad, presentan la forma clásica de la enfermedad. Se han descrito varios genes que están mutados en pacientes con formas atípicas de RTT: los genes *CDKL5* se encuentran mutados mayoritariamente en pacientes con epilepsia precoz o rebelde; en cambio el gen *FOXP2* se encuentra mutado en pacientes con la variante congénita.

El diagnóstico genético de las pacientes con RTT se aborda de manera global: se realiza un panel génico en el que se estudian los tres genes causantes del Rett a la vez, junto con otros genes que se han encontrado mutados en pacientes con una clínica *Rett-like*, pero que no cumplían todos los criterios de Rett (ver tabla 2).

Tabla 2. Panel génico para genes relacionados con una clínica Rett.

GRUP A: Genes relacionados con Síndrome de Rett	
Rett clàssic	MECP2
Rett atípic- Forma congènita	FOXP2
Rett Atípic-Epilepsia precoç	CDKL5
Rett atípic-Congènit: Pitt-Hopkins syndrome	TCF4
Rett atípic-Congènit	MEF2C
Rett Atípic/Angelman-like	UBE3A
Rett-like/Angelman-like	HERC2
Rett atípic	ARX
Rett atípic	NTNG1
modulador clínic	BDNF
Rett-like	KCNQ2
Rett-like	PLP1
Rett-like	SCN2A
Rett-like	SHANK3
Epileptic encephalopathy, early infantile, 4	STXBP1
Speech-language disorder-1	FOXP2
GRUPO B: Defectos neurometabólicos	
Hiperfenilalaninemia por deficiencia de la BH4	PTS
	GCH1
	QDPR
	PCBD1
Deficiencia de sepiapterina reductasa	SPR
Deficiencia de tirosina hidroxilasa	TH
Deficiencia de la decarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC)	DDC
Defecto del transportador de dopamina (DAT1)	SLC6A3
Defecto del transportador vesicular de aminas biógenas (VMAT)	SLC18A2
	SLC18A1
Deficiencia del transportador de glucosa GLUT-1	SLC2A1
Deficiencia de dihidrofolato reductasa (DHFR)	DHFR
Deficiencia del transportador de folato cerebral	FOLR1
Deficiencia de piridoxamina 5'-fosfato oxidasa (PNPO)	PNPO
Deficiencia de antiqitina (AASA deshidrogenasa)	ALDH7A1
Acidúria 4-Hidroxibutírica (Deficiència en SSADH)	ALDH5A1
Deficiencia del transportador de la creatina	SLC6A8
Deficiencia de guanidino acetato metiltransferasa	GAMT
Deficiencia de arginina:glicina aminotransferasa	GATM

Figura 1. Resumen del diagnóstico molecular en las pacientes RTT
Hospital Sant Joan de Déu (1999 – 2014).



Para cualquier consulta, ponerse en contacto con:

Dra. Judith Armstrong
Hospital Sant Joan de Déu
Genètica Bioquímica&Rett
Pg. Sant Joan de Déu 2, planta 0
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona
T. + 34 93 600 9451
F. + 34 93 280 3626
jarmstrong@hsjdbcn.org

Resumen de la trayectoria del síndrome de Rett en l'Hospital Sant Joan de Déu.

Dra. M. Pineda, Dra. Judith Armstrong, Dra. Àngels Garcia-Cazorla, Dra. Mar O'Callaghan.

El grupo de síndrome de Rett (RTT) del Hospital Sant Joan de Déu tiene una trayectoria de más de 30 años, tanto del punto de vista clínico (desde la publicación del primer artículo en inglés sobre RTT, 1983) como genético (desde la primera publicación del gen causante de la enfermedad, 1999). Durante este periodo de tiempo, se han diagnosticado pacientes de todo el territorio nacional y del extranjero (Chile, Argentina, Uruguay, República Checa, Turquía, Israel, etc) y se han registrado en la base de datos clínicos europea 465 casos de RTT. La confirmación mediante un estudio genético ha sido posible en 397 casos, de los cuales, 402 se ha detectado mutación en *MECP2*, 15 en *CDKL5* y 9 casos en el gen *FOXG1*. En la actualidad, se realiza el diagnóstico molecular de todos los genes susceptibles de causar RTT (*MECP2*, *CDKL5* y *FOXG1*) y de aquellos genes que puedan estar mutados en pacientes con una presentación clínica que se solapa con el RTT (*NTNG1*, *ARX*, *UBE3A*, *KCNQ2*,...) mediante un panel génico diseñado para RTT. Para la comprobación y ampliación del diagnóstico genético, también se utilizan otras técnicas moleculares, secuenciación Sanger, MLPA, PCRq, FISH...). Aunque las mejoras técnicas y los descubrimientos de genes nuevos, no se detecta el 100% de los casos de RTT: hay un 20% de RTT diagnosticadas clínicamente sin mutación detectada.

La línea de investigación se ha basado en la detección de mutaciones de las pacientes en los genes relacionados con la enfermedad, así como en la búsqueda de otros genes, mejora de las técnicas de detección y localizar nuevos tejidos diana de diagnóstico de la enfermedad. La realización de la escala de evaluación clínica (*checklist*) validada a nivel internacional y sin relación con la edad, permite realizar correlaciones fenotipo-genotipo en estas pacientes. Desde el 2007, se planea i se han impulsado estudios de terapia génica, proteica y farmacológica, en el que el diagnóstico genético será esencial para llevarla a término. Formamos parte de la junta de Investigación Europea Rett-database (Rett Database Network) y también del Consejo de Investigación de la IRSF (International Rett Syndrome Foundation).