

# Trastorno de Rett

El trastorno de Rett es un trastorno neurológico progresivo que se presenta en mujeres y se asemeja al trastorno autista pero sólo por un período de varios años durante la infancia. El trastorno se desdobra en estadios: una breve normalidad, una pérdida de funciones, una meseta y después un serio declive motor (Hales y Yudofsky, 2000). Después de un período de 6 a 18 meses de desarrollo normal, surgen pérdidas de capacidades sociales, de lenguaje, neurológicas, y motoras que se inician a los 1 o 2 años y son bastante evidentes a los 4 años.

- A. Todas las características siguientes:**
1. Desarrollo prenatal y perinatal aparentemente normal.
  2. Desarrollo psicomotor aparentemente normal durante los primeros 5 meses después del nacimiento.
  3. Circunferencia craneal normal en el nacimiento.
- B. Aparición de todas las características siguientes después del período del desarrollo normal:**
1. Desaceleración del crecimiento craneal entre los 5 y 48 meses de edad.
  2. Pérdida de habilidades manuales intencionales previamente adquiridas entre los 5 y 30 meses de edad, con el subsiguiente desarrollo de movimientos manuales estereotipados (p. ej., frotarse o lavarse las manos).
  3. Pérdida de implicación social en el inicio del trastorno (aunque con frecuencia la interacción social se desarrolla posteriormente).
  4. Mala coordinación de la marcha o de los movimientos del tronco.
  5. Desarrollo del lenguaje expresivo y receptivo gravemente afectado con retraso psicomotor grave.

Figura 1: Criterios diagnósticos del Trastorno de Rett (DSM-IV-TR)

El grupo de Baden-Baden (2001), han propuesto unos criterios diagnósticos del Síndrome de Rett clásico:

## Criterios necesarios:

- Periodo prenatal y perinatal aparentemente normal.
- Desarrollo psicomotor aparentemente normal durante los 6 primeros meses
- Perímetro craneal normal al nacer
- Desaceleración del perímetro craneal entre los 5 meses y los 4 años de vida.
- Disminución de la actividad voluntaria de las manos entre los 6 meses y 5 años de edad, asociado temporalmente a una disfunción de comunicación y rechazo social.
- Lenguaje expresivo y receptivo muy deteriorado con afectación del desarrollo psicomotor.
- Estereotipias de manos, retorciéndolas/ estrujándolas, haciendo palmas/golpeando, ensalivando, lavado de manos y automatismos de fricción.
- Anomalías en la deambulación o no adquisición de la marcha.
- Posibilidad de un diagnóstico clínico entre los 2 y 5 años de edad.

## Criterios de soporte:

- Anomalías del ritmo respiratorio en vigilia.
- Apneas periódicas en vigilia.
- Hiperventilación intermitente
- Periodos de contener la respiración.
- Emisión forzada de aire y saliva.
- Distensión abdominal por deglución de grandes cantidades de aire.
- Anomalías EEG
- Ritmo de base lento en vigilia y patrones intermitentes de ritmos lentos (3-5Hz)
- Descargas paroxísticas con o sin crisis clínicas.
- Convulsiones
- Anomalías del tono muscular con atrofia de las masas musculares y/o distonias
- Trastornos vasomotores periféricos
- Escoliosis / cifosis.
- Retraso en el crecimiento (talla)
- Pies pequeños hipotróficos y fríos
- Anomalías en el patrón de sueño del lactante, con mayor tiempo de sueño diurno.

## Criterios de exclusión:

- Evidencia de un retraso en el crecimiento intrauterino
- Organomegalia u otros signos de enfermedad de depósito.
- Retinopatía o atrofia óptica
- Presencia de un trastorno metabólico o neurológico progresivo.
- Patologías neurológicas secundarias por infecciones graves o traumatismos craneales.

También especifican criterios para las formas no clásicas, son:

Criterios de inclusión:

- Al menos 3 de los 6 criterios principales.
- Al menos 6 de los 11 criterios de soporte.

Los seis criterios principales, se consideran:

- Ausencia o reducción de las habilidades manuales
- Pérdida del lenguaje/ jerga
- Pérdida de las habilidades para comunicarse
- Desaceleración del crecimiento cefálico
- Estereotipias manuales
- Trastorno del desarrollo con un perfil de Síndrome de Rett.

Y los once criterios de soporte son:

- Anomalías del ritmo respiratorio
- Bruxismo
- Escoliosis / cifosis
- Amiotrofias de extremidades inferiores
- Pies fríos y cianóticos
- Aerofagia
- Deambulación anormal o ausente
- Trastornos del sueño
- Señalar con la mirada característica del Síndrome de Rett
- Gran tolerancia al dolor
- Crisis de risa o gritos

## Descripción clínica

Al principio, la pérdida de funciones es gradual. Las niñas con Síndrome de Rett nacen aparentemente sanas y se desarrollan con normalidad (o casi con normalidad) hasta los 6-18 meses de vida. Después siguen varios estadios:

<b>ESTADIO I</b>	6-18 meses	Desinterés por las actividades de juego; hipotonía.
<b>ESTADIO II</b>	1-3 años	Regresión rápida; irritabilidad; síntomas parecidos al autismo.
<b>ESTADIO III</b>	2-20 años	Convulsiones severas; retraso mental; "lavado de manos"; hiperventilación; bruxismo (rechinar de dientes); aerofagia.
<b>ESTADIO IV</b>	+ 10 años	Escoliosis (curvatura de la columna); debilidad muscular; rigidez; mejoría en el contacto ocular.

Tabla 1: Evolución en el Síndrome de Rett

En el estadio I, se observa retraso en el crecimiento de la cabeza y el cuerpo, junto a retrasos evolutivos. Después de los 2 años son típicos los EEG anormales aunque estas anomalías no son específicas. Durante los años preescolares, existe un período de rápido deterioro funcional en el cual las capacidades intelectuales y comunicativas disminuyen y el control voluntario de los movimientos de las manos se ve sustituido por una apraxia y movimientos de aleteo y lavado de manos. Es durante este período, a continuación del rápido deterioro, en que el niño parece presentar un trastorno autista con un trastorno desintegrativo infantil. Hacia la edad de 3 o 4 años, este rápido declive en el funcionamiento suele alcanzar una meseta que puede durar meses o años. Sin embargo, ésta es sólo una estabilidad relativa,

porque suelen emerger ataxia del tronco y las extremidades, escoliosis y síntomas respiratorios que implican una disregulación de las funciones respiratorias.

Después de este período, es menos probable pensar en un trastorno autista o un trastorno desintegrativo infantil, debido a la aparición progresiva de un mayor número de síntomas neurológicos severos. Pueden aparecer crisis epilépticas, disminución de la movilidad física, espasticidad, debilidad muscular, escoliosis severa, mermas, distonía y coreoatetosis. Generalmente los pacientes se ven confinados a una silla de ruedas. Parece existir una longevidad normal, aunque algunos individuos mueran repentinamente por causas inexplicadas.

La prevalencia estimada del trastorno de Rett es de 5 a 15 por cada 100.000 mujeres. Los casos documentados son todos de niñas, pero es posible que el trastorno de Rett pueda darse en algunos varones.

## Etiología

Los factores etiológicos no están claros. Se ha sugerido un fuerte componente genético avalado por el hallazgo de un 100% de concordancia del trastorno en ocho gemelos monocigóticos y 0% de concordancia en seis gemelos dicigóticos. Los datos sugieren una herencia dominante ligada al cromosoma X, con muerte prematura de los varones por aborto espontáneo.

El Síndrome de Rett es, principalmente, un trastorno neurológico.

- Disminuye el peso del cerebro
- Hay una reducción del volumen en regiones clave, tales como el córtex frontal y el núcleo caudado
- Hay una disminución de la melanina en la sustancia negra
- Las neuronas (células cerebrales) son más pequeñas
- Muchas de las funciones controladas por el cerebro (desde la respiración hasta la forma del lenguaje) están afectadas en el Síndrome de Rett

Muchas enfermedades están causadas por mutaciones en un gen. En 1999, Huda Zoghbi y sus compañeros descubrieron que una mutación en el gen MeCP2 está asociada con el Síndrome de Rett. El gen MeCP2 está localizado en el cromosoma X (específicamente, en la región denominada Xq28). En el Síndrome de Rett, el gen MeCP2 sufre una mutación, con lo que se pierde la proteína MeCP2. La Proteína MeCP2 no está disponible para ayudar a los genes a desactivarse (técnicamente, quedarse desacetilado). El resultado es que los genes que normalmente están *apagados*, ahora son capaces de *activarse*.

La proteína MeCP2 tiene una línea de 486 aminoácidos. En la proteína hay dos *dominios* o regiones funcionales, cada una con una variedad de funciones inherentes: Primero, a la izquierda, el dominio que se une al metilo le dice al MeCP2 donde *asentarse* sobre el ADN metilado (en la región inicial de los genes). En segundo lugar, a la derecha, el dominio de represión transcripcional, recluta otras proteínas (histona) para inhibir la transcripción.

Las mutaciones en el gen MECP2 provocan cambios en la correspondiente proteína MeCP2. Algunas mutaciones ocasionan que la proteína se rompa precozmente. Otras mutaciones en el ADN que codifica el MeCP2, provocan que la proteína tenga un aminoácido equivocado.

Se ha informado de anormalidades en los niveles de monoaminas y beta-endorfinas, y se ha descrito un glucolípido atípico en la mayoría de las pacientes.

Los estudios neuropatológicos demuestran varios cambios neuroanatómicos; los hallazgos más consistentes incluyen pérdida neuronal, atrofia cerebral leve y pobre recubrimiento de las neuronas motoras. Cerca del 80% de pacientes con trastorno de Rett presentan crisis comiciales.

## Diagnóstico diferencial

Algunas niñas con Trastorno de Rett reciben inicialmente el diagnóstico de Trastorno Autista debido a la grave discapacidad para las relaciones sociales que se observan en ambos trastornos, pero existen diferencias notables (Kaplan y Sadock, 1999). En el Trastorno de Rett, la niña muestra un deterioro a lo largo del desarrollo, perímetro cefálico y crecimiento general; en el autismo el desarrollo aberrante se presenta desde el principio. En el Trastorno de Rett, se observan siempre movimientos característicos de las manos, además de escasa coordinación, ataxia y apraxia; en el autismo los manierismos pueden no aparecer y suelen tener una función motora normal. En el Trastorno de Rett, las capacidades verbales suelen desaparecer por completo; en el autismo se presenta un lenguaje aberrante. Las irregularidades respiratorias y las convulsiones aparecen en el Trastorno de Rett, desde el principio; en los autistas no se observan y si se desarrollan crisis convulsivas son más probables en la adolescencia.