

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)	
<p>No todos se dan necesariamente</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 	<ol style="list-style-type: none"> 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	
<ol style="list-style-type: none"> 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 períodos rítmicos – intermitentes de 3-5 Hz. 9. Descargas paroxísticas epileptiformes con o sin crisis clínicas. 	<ol style="list-style-type: none"> 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	
<ol style="list-style-type: none"> 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). 	<ol style="list-style-type: none"> 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. Recientemente, se han descrito varios genes que están mutados en pacientes con formas atípicas de RTT: los genes *CDKL5* y *NTNG1* se encuentran mutados mayoritariamente en pacientes con epilepsia precoz o rebelde y tardía, respectivamente; en cambio el gen *FOXP1* se encuentra mutado en pacientes con la variante congénita.

El diagnóstico genético de las pacientes con RTT se inicia con el estudio del gen *MECP2*: se realiza la secuenciación del gen para la detección de mutaciones puntuales y la técnica de MLPA para evaluar si existen grandes reordenamientos.

En los casos en que no se detecta mutación en el gen *MECP2* pero existe un diagnóstico clínico confirmado, se procede a estudiar:

Si se trata de la *forma clásica*: exones no codificantes del gen *MECP2*.

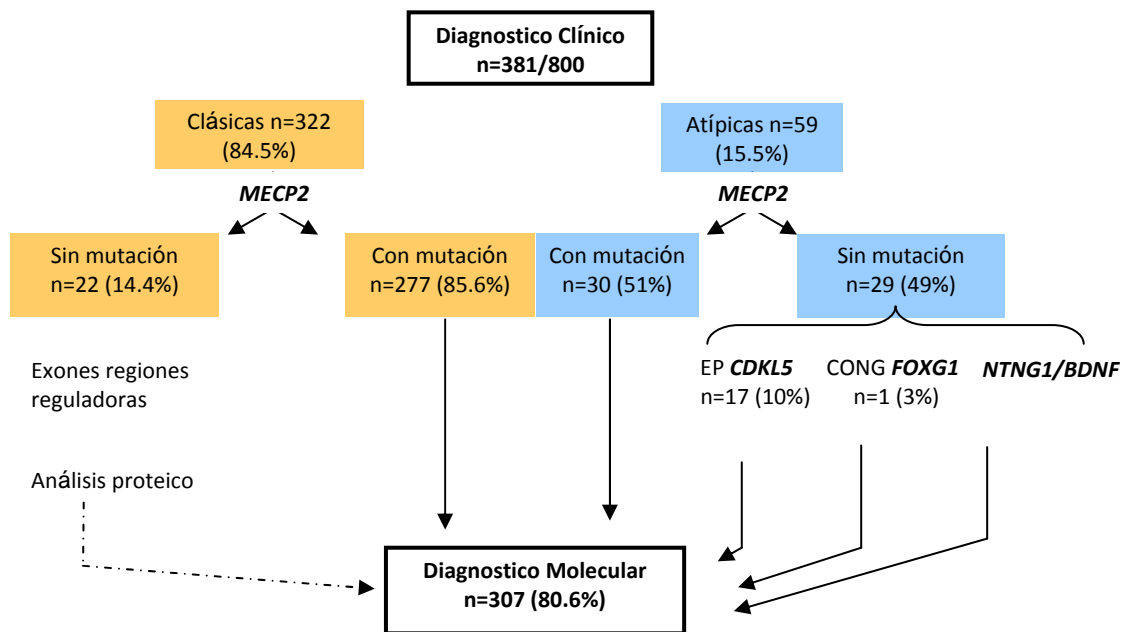
Si se trata de *formas atípicas*:

Forma con epilepsia precoz (EP): estudio del gen *CDKL5* por MLPA y secuenciación, previo la cumplimentación de una DATABASE para afinar el diagnóstico.

Forma congénita (CONG): estudio del gen *FOXP1* por secuenciación.

Figura 1. Resumen del diagnóstico molecular en las pacientes RTT *

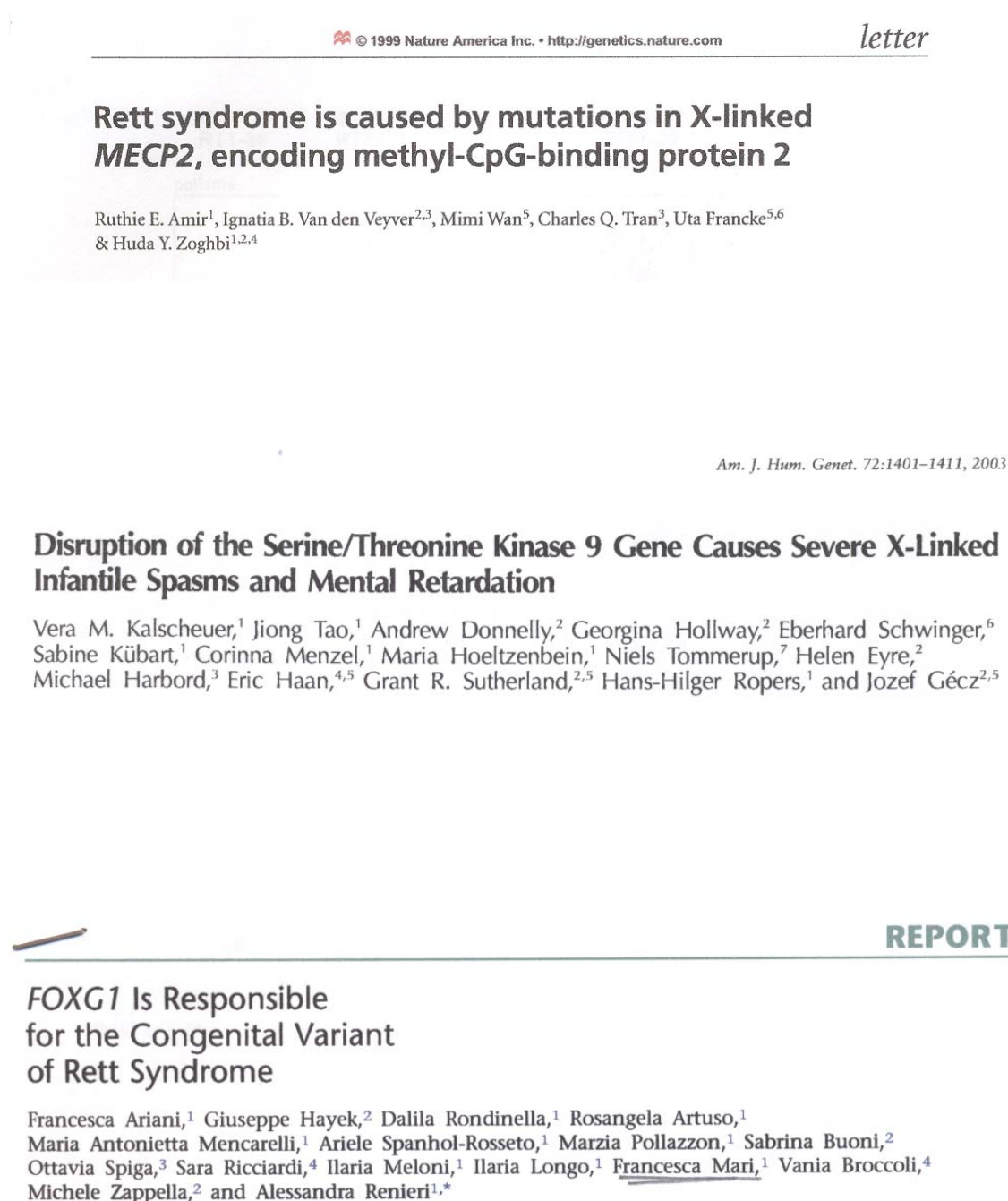
Hospital Sant Joan de Déu (1999 – 2009).



En los 10 años que se lleva realizando el diagnóstico de RTT en el Hospital Sant Joan de Déu, se ha estudiado el gen *MECP2* en 800 pacientes (secuenciación directa de la región codificante y MLPA-*multiplex ligation-dependent probe amplification kit* (MRC Holland). Los genes *CDKL5* y *FOXG1* se estudian en aquellas pacientes con EP y forma CONG a las que no se les ha encontrado mutación en el gen *MECP2*.

* Resultados presentados en el XXV Congreso Nacional de Genética Humana, Santiago de Compostela, Junio de 2009 ([link al poster en PDF](#)).

Bibliografía:



© 1999 Nature America Inc. • <http://genetics.nature.com>

letter

Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2

Ruthie E. Amir¹, Ignatia B. Van den Veyver^{2,3}, Mimi Wan⁵, Charles Q. Tran³, Uta Francke^{5,6}
& Huda Y. Zoghbi^{1,2,4}

Am. J. Hum. Genet. 72:1401–1411, 2003

Disruption of the Serine/Threonine Kinase 9 Gene Causes Severe X-Linked Infantile Spasms and Mental Retardation

Vera M. Kalscheuer¹, Jiong Tao¹, Andrew Donnelly², Georgina Hollway², Eberhard Schwinger⁶, Sabine Kübart¹, Corinna Menzel¹, Maria Hoeltzenbein¹, Niels Tommerup⁷, Helen Eyre², Michael Harbord³, Eric Haan^{4,5}, Grant R. Sutherland^{2,5}, Hans-Hilger Ropers¹, and Jozef Gécz^{2,5}

REPORT

FOXP1 Is Responsible for the Congenital Variant of Rett Syndrome

Francesca Ariani¹, Giuseppe Hayek², Dalila Rondinella¹, Rosangela Artuso¹, Maria Antonietta Mencarelli¹, Ariele Spanhol-Rosseto¹, Marzia Pollazzon¹, Sabrina Buoni², Ottavia Spiga³, Sara Ricciardi⁴, Ilaria Meloni¹, Ilaria Longo¹, Francesca Mari¹, Vania Broccoli⁴, Michele Zappella², and Alessandra Renieri^{1,*}

The American Journal of Human Genetics 83, 89–93, July 2008 89

Relación de precios y requisitos de los estudios a realizar en HSJD.

	Caso índice	Familiar	Prenatal	Requisitos
S. Rett: <i>MECP2</i> (secuenciación y MLPA)	580€	150€	650€*	Cumplir criterios clínicos (ver tabla 1)
S. Rett- EP/Encefalopatía epiléptica: MLPA <i>CDKL5</i>	200€	150€	490€*	Cumplir criterios clínicos (ver tabla 1)
S. Rett- EP/Encefalopatía epiléptica: secuenciación <i>CDKL5</i>	No se factura			Estudio <i>MECP2</i> negativo, Cumplimentar DATABASE
S.Rett-CONG: secuenciación <i>FOXP1</i>	No se factura			Estudio <i>MECP2</i> negativo, Cumplimentar DATABASE

* Ponerse en contacto con la Sección de Genética Molecular antes de pedir el estudio.

Tel. 93.600.97.59

E-mail: jarmstrong@hsjdbcn.org

Introducción

El S. 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 1/12.000. La enfermedad, en su forma clásica, se inicia alrededor del primer año de vida y se caracteriza por pérdida del interés por el entorno, pérdida del lenguaje, apraxia de la marcha, espasticidad progresiva, epilepsia, microcefalia adquirida y estereotipias peculiares de las manos. El 22% de los casos RTT constituyen las formas atípicas (forma congénita (CONG), variante con epilepsia precoz (EP), con regresión tardía y con lenguaje conservado) de difícil diagnóstico ya que el curso inicial de la enfermedad es muy similar al de otras patologías neurológicas o metabólicas.

Metodología

En los 10 años que se lleva realizando el diagnóstico de RTT en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, se ha estudiado el gen *MECP2* en más de 800 pacientes (secuenciación directa de la región codificante y *MECP2-multiplex ligation-dependent probe amplification kit* (MRC Holland)). Los genes *CDKL5* y *FOXG1* se estudia en aquellas pacientes con EP y forma CONG que no se les ha encontrado mutación en el gen *MECP2*.

Resultados

381/800 pacientes estudiadas cumplían criterios clínicos de RTT o variante atípica de RTT: 84.5% presentaban la forma clásica, 3.5% tenían la variante de lenguaje conservado, 3% eran forma fruste, 3% presentaban epilepsia precoz y 6% eran formas congénitas. Se encontraron mutaciones en el gen *MECP2* en el 85.6% de las formas clásicas y en el 50% de las formas atípicas.

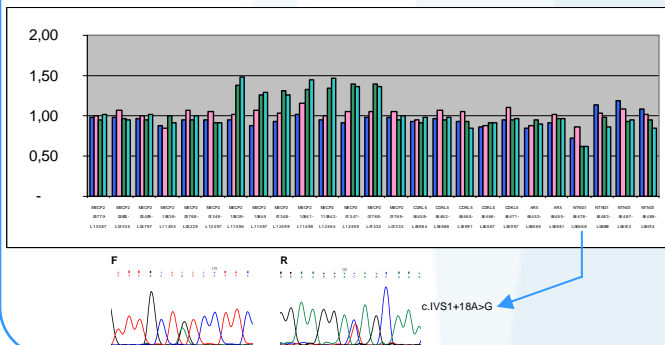
Se pudo realizar el diagnóstico molecular en pacientes sin mutación en el gen *MECP2* en 6 casos: 5 pacientes con EP presentaban mutaciones en el gen *CDKL5* y una paciente con CONG tenía una mutación en el gen *FOXG1*.

gen *MECP2*

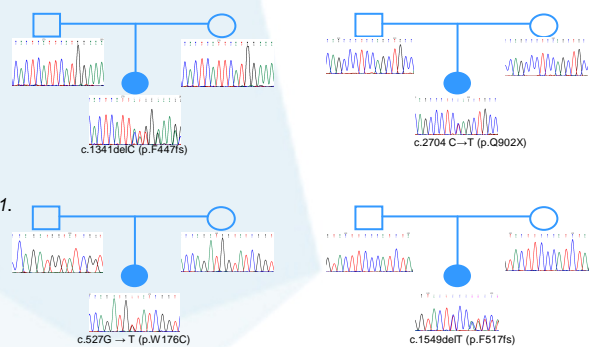
Tabla 1. Mutaciones más frecuentes en el gen *MECP2* en pacientes RTT.

Mutación <i>MECP2</i>	N (%)
c.502C>T (p. R168X)	29 (11.9)
c.763C>T (p. R255X)	27 (11)
c.473C>T (p. T158M)	24 (9.8)
c.808C>T (p. R270X)	20 (8.2)
c.916C>T (p. R306C)	14 (5.7)
c.880C>T (p. R294X)	13 (5.4)
c.397C>T (p. R133C)	10 (4.1)
c.806delG (p. G269fs)	10 (4.1)
c.316C>T (p. R106W)	06 (2.6)
C-ter del	20 (8.2)
Grandes reordenamientos	19 (7.8)

Figura 1. Salsa MLPA KIT P015-D2. Duplicación de los exones 3 y 4 del gen *MECP2*. En azul el padre, en rosa la madre y en verdes dos muestras de la misma paciente RTT.



genes *CDKL5*, *FOXG1* y *NTNG1*



Criterios estudio *CDKL5*

- ✓ RTT o variante atípica de RTT con EP sin mutación en *MECP2*
- ✓ Encefalopatía epiléptica precoz (en el primer año de vida)
- ✓ Epilepsia resistente a antiepilépticos, con crisis polimorfas
- ✓ Ausencia de período de normalidad con hipotonía precoz

Tabla 2. Polimorfismos encontrados en los genes *CDKL5* y *NTNG1*.

Paciente	Mutación	Polimorfismos en <i>CDKL5</i>
SR441.1	c.624C>G (p.Y208X) <i>FOXG1</i>	c.IVS2+26G>A; origen materno c.IVS4+17A>G; origen materno c.3003C>T (p.H1001H); origen materno c.3084G>A (p.T1028T); origen materno
SR244.1	No encontrada	c.1266C>A (p.D422E); en estudio
SR201.3	No encontrada	c.2372A>C (p.791Q); origen materno
SR160.3	No encontrada	c.2372A>C (p.791Q); origen materno
SR448.1	c.423C>G (p.Y141X) <i>MECP2</i>	c.2372A>C (p.791Q); origen materno
SR566.1	No encontrada	c.2389G>A (p.D797N); origen paterno
Paciente	Mutación	Polimorfismos en <i>NTNG1</i>
SR119.3	dup exones 3-4 <i>MECP2</i>	c.IVS1+18A>G; origen paterno
SR034.2	No encontrada	c.IVS1+18A>G; origen paterno
SR344.1	No encontrada	c.1104C>T (N368N); origen materno

Conclusiones

Deben estudiarse mutaciones en el gen *MECP2* en todas las pacientes RTT. Los genes *CDKL5* y *FOXG1* se estudiarán en aquellas pacientes RTT atípicas en las que no se haya encontrado mutación en el gen *MECP2* y que cumplan los criterios de necesarios y de apoyo para las formas con EP y CONG respectivamente.