

Síndrome de Rett. A propósito de dos nuevos casos

L. A. LASTRA MARTÍNEZ, J. L. HERRANZ FERNÁNDEZ y R. ARTEAGA MANJÓN-CABEZA

RESUMEN: Se presentan dos casos con Síndrome de Rett, entidad clínica que afecta sólo a niñas, con característico fenotipo de desarrollo neurológico y sin marcadores biológicos diagnósticos, cuyo interés radica en su divulgación, ya que probablemente se trata de la encefalopatía progresiva más frecuente en la infancia, en la que las estereotipias manuales en forma de lavado de manos son una de sus características específicas. PALABRAS CLAVE: SÍNDROME DE RETT. ENCEFALOPATÍA PROGRESIVA. AUTISMO INFANTIL.

RETT'S SYNDROME: APROPOS OF TWO NEW CASES (SUMMARY): We report two cases of Rett's Syndrome, a clinical entity that affects only female infants, with characteristic phenotype of neurologic development and without diagnostic biologic markers, whose interest lies in his divulgation because it is probably the most frequent progressive encephalopathy in infancy. One of his typical and especific characteristics is the «washing hands» stereotypies. KEY WORDS: RETT'S SYNDROME. PROGRESSIVE ENCEPHALOPATHY. INFANTILE AUTISM.

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1966 RETT (1) describiese un síndrome de «atrofia cerebral con hiperamonemia» que afectaba exclusivamente a niñas con conducta autística, ataxia, apraxia de la marcha, pérdida de la expresividad facial y estereotipias particulares de las manos, y en 1983 HAGBERG, AICARDI, DIAS y RAMOS (2) presentasen la primera revisión del síndrome con sus características definitorias, el número de casos descritos ha aumentado vertiginosamente, recogándose más de 600 familias en revisiones recientes.

Este peculiar síndrome representa en la actualidad muy probablemente la encefalopatía progresiva más frecuente de la in-

fancia (3), y ha sido objeto de dos comunicaciones en España, con 15 casos (4) y 6 casos (5) respectivamente.

A continuación describimos someramente dos casos clínicos, a la vez que revisamos los conocimientos más recientes sobre el Síndrome de Rett.

CASO CLÍNICO N.º 1

S. M. L. niña de 5 años y 6 meses de edad que presenta desde los 3 años y medio deficiente aprendizaje y mala coordinación para subir y bajar escaleras. Un hermano fallecido por carcinomatosis meníngea, una hermana normal. Embarazo, parto y período neonatal normales, con

peso de 3.950 g. Marcha sin ayuda con 12 meses. Evolución normal del lenguaje. Desde los 2 años en jardín de infancia, con buena adaptación, y después de los 4 años en colegio, en donde observan retraso en comparación con los niños de su edad.

En la exploración se aprecia zurdera, gran torpeza motora, ligera hipotonía muscular generalizada y depresión simétrica de los reflejos tendíneos. Lenguaje escaso y dislálico, pobreza de expresión y dificultad para la construcción de frases. Comprensión escasa. En el estudio psicológico se objetiva retraso evolutivo de grado ligero-medio, que afecta a todas las áreas del desarrollo, siendo más acusada en la motricidad.

Exploraciones complementarias normales: hemograma, glucosa, urea, ácido úrico, iones, pH y gases, GOT, GPT, LDH, CPK, fosfatasas alcalinas, amonio, ácido láctico. Líquido cefalorraquídeo (bioquímica; células, proteínas y cultivo) normal. Serorreacciones a lúes, toxoplasma, rubeola y herpes negativas. Estudio inmunológico normal. Fondo de ojo normal. TAC cerebral normal. EEG con actividad basal normal, interrumpida por grupos generalizados de complejos punta onda irregulares de 1 a 2 segundos de duración, que se inducen mediante fotoestimulación. Potenciales evocados de tronco cerebral normales. Electrorretinograma normal. Aminoácidos en sangre y orina normales o negativos. Actividad de N-acetil- β -D-Hexosaminidasa en leucocitos, ácidos orgánicos en orina, hidrolasas ácidas (β -D-galactosidasa, N-acetil- β -D-glucosaminidasa, β -D-glucosidasa, α -sialidasa), determinados en el Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona, normales. Biopsia conjuntival normal.

A partir de los 6 años y 3 meses de edad presenta mioclonias con afectación

de la conciencia, siendo tratada con valproato sódico con cierto éxito, pero sumándose posteriormente crisis acinéticas que sólo se controlan parcialmente mediante la asociación de clonazepam. En los años siguientes presenta también crisis de hipertonía, y episodios de ausencias, habiendo sido necesaria la utilización de diversos fármacos antiepilépticos en mono y politerapia, y desapareciendo definitivamente las manifestaciones epilépticas a los 10 años de edad.

Desde los 7 años se ha producido un deterioro físico y psíquico progresivo. Con 9 años y 6 meses presentaba escoliosis, atrofia muscular generalizada y contracturas en flexión en pies y en rodilla derecha. Aproximadamente 2 meses después comenzó a efectuar movimientos en las ma-



FIG. 1. Caso clínico n.º 1

nos como de lavado o frotación (Fig. 1), y casi simultáneamente episodios de hiperventilación sin factor desencadenante alguno, así como tendencia a la mirada frontal. Desde los 10 años y 4 meses situación caquetizante por las graves dificultades para la alimentación, que han justificado la administración de complementos dietéticos.

CASO CLÍNICO N.º 2

Y. H. C. niña de 2 años y 7 meses que presenta desde los 2 años de edad pérdida de funciones previamente adquiridas, tanto motoras como verbales, con frecuentes y fáciles caídas, y movimientos estereotipados en las manos. Simultáneamente episodios de hiperactividad e irritabilidad, sin causa aparente, en los que aumenta la frecuencia e intensidad de los movimientos de las manos. La relación con el medio ambiente es cada vez menor y la sintomatología descrita es cada vez más intensa.

Hija única, sin antecedentes familiares de interés. Embarazo y parto normales, salvo amniorraxis superior a 24 horas y bajo peso para la edad gestacional con 2.460 g. para una talla de 46 cm. y perímetro cefálico de 32,5 cm. Período neonatal sin complicaciones. Desarrollo psicomotor normal, salvo discreta lentitud en el desarrollo del lenguaje. En la exploración destaca mala colaboración, con llanto continuo y poco contacto con el medio ambiente, muy frecuentes —casi constantes— movimientos estereotipados en forma de lavado de manos (Fig. 2). Se lleva con frecuencia las manos a la boca y se las muerde. Marcha torpe, con aumento de la base de sustentación. Reflejos tendíneos ligeramente deprimidos, sin asimetrías en la subida automática de escaleras ni en el apoyo de manos. Pares craneales normales. No signos de afectación piramidal, extrapiramidal ni cerebelosa.

Exámenes complementarios normales: hemograma, sedimento y cultivo de orina, y bioquímica sanguínea (calcio, fósforo, aldolasa, urea, proteínas totales, fosfatasas alcalinas, GOT, GPT, LDH, ácido láctico, equilibrio ácido-base, amonio). Aminoácidos en sangre y en orina normales o negativos. Electroencefalograma normal. Potenciales evocados acústicos, ópticos y somatosensoriales normales. Cariotipo 46, XX normal. TAC cerebral con mínima atrofia cortical generalizada.

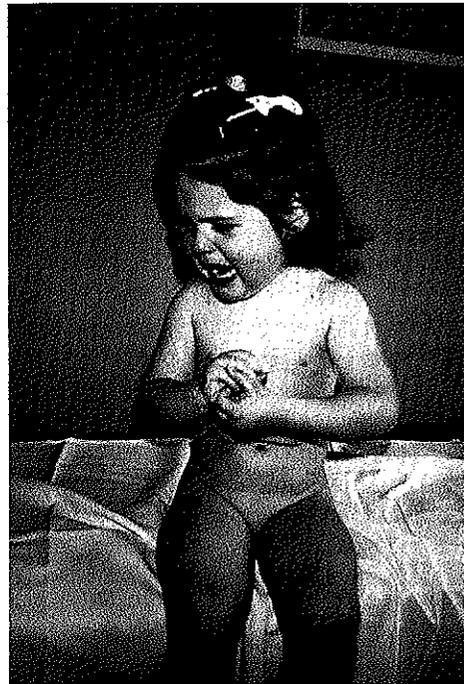


FIG. 2. Caso clínico n.º 2

DISCUSIÓN

El Síndrome de Rett constituye en la actualidad una entidad clínica bien definida cuya incidencia ha sido calculada en 1/15.000 niñas en Suecia (6) y Escocia (7),

lo que supone de 1/4 a 1/3 de los retrasos mentales en niñas (2, 6). Para GOUTIERES y AICARDI (3) constituiría el 22 % de las encefalopatías progresivas, frecuencia que aumentaría a 55 % en las encefalopatías progresivas de causa desconocida; si bien en otras series (5) esas cifras se reducen al 11,5 % de retrasos mentales y al 18,6 % de retrasos mentales de causa desconocida.

Los estudios bioquímicos, neuropatológicos, biopsicos y necrópsicos no han aportado datos sobre la etiopatogenia del síndrome, señalándose una atrofia cerebral con afectación predominante de la sustancia gris como el dato más común. La descripción inicial de la hiperamoniemia no ha podido confirmarse posteriormente.

La ocurrencia de más de un caso con Síndrome de Rett en un pequeño número de familias (8) vuelve a dar fuerza a la alteración genética como base del mismo, habiéndose invocado un mecanismo genético dominante ligado al cromosoma X (letal para varones homocigotos) por mutación «de novo». Por otra parte, la detección en estos pacientes de patrones EEG similares a los de enfermedades cerebrales por virus lentos, ha hecho que otros autores impliquen dichos virus en su patogenia (9). Actualmente se especula sobre las anomalías de funcionamiento de uno o más neurotransmisores cerebrales: reducción significativa de norepinefrina, dopamina y serotonina respecto a controles de edad similar, elevación de bipterina total en LCR en pacientes con Síndrome de Rett comparados con los controles (10). Estos hallazgos constituyen hasta ahora el único cambio bioquímico objetivado en el Síndrome de Rett, del que se sigue discutiendo acerca de si se trata de una entidad simple, o si presenta heterogeneidad patológica (9).

Los criterios clínicos recogidos en la tabla I son la base del diagnóstico. Aun-

TABLA I. CRITERIOS CLINICOS PARA EL DIAGNOSTICO DEL SINDROME DE RETT

-
- Sexo femenino
 - No antecedentes pre ni perinatales
 - Desarrollo psicomotor normal hasta los 6-18 meses de edad
 - Normocefalia al nacer, con evolución posterior a microcefalia (1-4 años)
 - Demencia precoz (1-3 años)
 - Pérdida de la capacidad de manipulación previamente adquirida (1-4 años)
 - Estereotipias de lavado de manos
 - Ataxia truncal y apraxia de la marcha (1-4 años).
-

Tomada de HAGBERG y cols., 1985 (11).

que habitualmente se realizan multitud de pruebas complementarias para descartar otros procesos degenerativos, parece oportuno suprimir las pruebas invasivas y cruentas, como biopsias, cuando sea evidente el diagnóstico, como en el segundo de nuestros casos. La semiología clínica del síndrome se va enriqueciendo a lo largo de diferentes etapas cronológicas o estadios que se recogen en la tabla II. El primero de nuestros casos está en la actualidad en el estadio IV, con importantes deformidades esqueléticas: escoliosis, contracturas de miembros, alteraciones de vascularización periférica; mientras que la otra paciente inicia el estadio II, sin que por el momento se hayan producido en ella convulsiones epilépticas.

Dentro de los estudios neurofisiológicos, el EEG suele estar alterado en la mayor parte de casos. En un estudio longitudinal de 30 casos con Síndrome de Rett realizado recientemente (9) se encuentra normalidad del EEG en la mayor parte de pacientes en el comienzo. En el estadio II el hallazgo EEG más común son espigas focales usualmente de localización central, sobre todo rolándica, lo que sugeriría la

TABLA II. ESTADIOS CLINICOS DEL SINDROME DE RETT

ESTADIO I: INSTAURACIÓN (*edad 6-18 meses; duración: meses*)

- retraso y detención del desarrollo
- cambio de personalidad, con disminución del interés por el juego
- desaceleración en la velocidad de crecimiento cefálico y somático

ESTADIO II: DETERIORO RÁPIDO (*edad 1-4 años; duración: semanas o meses*)

- pérdida evidente de capacidades adquiridas incluyendo inteligencia, habla y uso de manos
- características autísticas
- estereotipias manuales
- hiperventilación
- movimientos torpes (apraxia)
- pueden comenzar las convulsiones.

ESTADIO III: PSEUDOESTACIONAMIENTO (*3-6 años; duración: años*)

- no nuevas pérdidas de capacidades
- menos rasgos autistas
- notable ataxia-apraxia de la marcha
- frecuentes convulsiones (75 %)
- retraso mental grave

ESTADIO IV: DETERIORO MOTOR TARDÍO (*edad 5-25 años; duración: décadas*)

- disminución de la movilidad con espasticidad, escoliosis, atrofia muscular, trastornos vasomotores, caquexia
- en algunos casos, mejoría del contacto emocional.

Tomado de HAGBERG y WITT-ENGERSTRÖM, 1986 (12).

participación precoz de la corteza motora en el proceso. En estadios más avanzados se observan grupos de ondas delta pseudo-periódicas y descargas de espigas rítmicas generalizadas, que confirman el origen subcortical de la sintomatología. Los frag-

mentos con aplanamiento que muestra el trazado poligráfico de sueño (*burst suppression*) serían el dato electroencefalográfico más característico según diversos autores (13, 14). Este patrón se registra raramente en otros procesos, lo que condicionaría su utilidad en el diagnóstico del Síndrome de Rett.

En fases iniciales puede confundirse con el autismo infantil. La falta de contacto visual frontal, el no discernimiento entre personas y objetos, y la ausencia de estereotipias en lavado de manos, son los elementos diferenciales más característicos de la conducta autista respecto del Síndrome de Rett.

Por lo que respecta al tratamiento es básicamente sintomático y de mantenimiento. Cuando surgen las manifestaciones epilépticas, la carbamacepina y el valproato sódico parecen los fármacos más útiles. La musicoterapia, el condicionamiento operante, métodos de sujeción de brazos, que podrían ser útiles en la reducción de las estereotipias manuales, resultan de dudosa eficacia. En la actualidad se valora sobre todo la utilidad de la fisioterapia, que permite mejoría de algunos trastornos motores y retrasa la severa invalidez que caracteriza la última fase de la enfermedad, en la cual es de gran importancia el mantenimiento de un equilibrado régimen dietético suficiente en calorías.

Paulatinamente se irán describiendo nuevos casos clínicos, y se avanzará en la investigación etiopatogénica del síndrome y en su tratamiento. Mientras tanto, se han puesto en marcha asociaciones de padres de niñas con Síndrome de Rett que ayudan a aliviar la problemática familiar, favorecen las actividades psicopedagógicas y divulgan toda la información que se va produciendo en torno a este relativamente nuevo síndrome clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. RETT, A.: *Über ein eigenartiges hinatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie in Kindersalter*. Wien. Med. Wochenschr. 1966; 116: 723-738.
2. HAGBERG, B.; AICARDI, J.; DIAS, K.; RAMOS, O.: *A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's Syndrome. Report of 35 cases*. Ann. Neurol. 1983; 14: 471-479.
3. GOUTIERES, F.; AICARDI, J.: *Rett's Syndrome: clinical presentation and laboratory investigations in 12 further french patients*. Brain Dev. 1985; 7: 305-306.
4. CAMPOS, J.; PERAL, M.; RIVIERE, A. y cols.: *Síndrome de Rett: estudio de 15 casos*. An. Esp. Pediatr. 1988; 28: 286-292.
5. RODRIGUEZ, A.; MAESTRO, J.; DE LA IGLESIA, A.; NOVO, I.; CASTRO, M.: *Síndrome de Rett. Una causa frecuente de retraso mental progresivo en niñas*. An. Esp. Pediatr. 1989; 30: 187-189.
6. HAGBERG, B.: *Rett's Syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls*. Acta Paediatr. Scand. 1985; 74: 405-408.
7. KERR, A. M.; STEPHENSON, J. B. P.: *Rett's Syndrome in the west of Scotland*. Br. Med. J. 1985; 291: 579-582.
8. HAGBERG, B.; WITT-ENGERSTRÖM, I.: *Rett's Syndrome: epidemiology and nosology. Progress in knowledge 1986: a conference communication*. Brain Dev. 1987; 9: 451-457.
9. HAGNE, I.; WITT-ENGERSTRÖM, I.; HAGBERG, B.: *EEG development in Rett's Syndrome. A study of 30 cases*. Electroencephalogr. Clin. Neuro. 1989; 72: 1-6.
10. ZOGHBI, H. Y.; MILSTIEN, S.; BUTLER, I. J. y cols.: *Cerebrospinal fluid biogenic amines and bipterin in Rett's Syndrome*. Ann. Neurol. 1989; 25: 56-60.
11. HAGBERG, B.; GOUTIERES, F.; HANEFELD, F.; RETT, A.; WILSON, J.: *Rett's Syndrome: criteria for inclusion and exclusion*. Brain Dev. 1985; 7: 372-373.
12. HAGBERG, B.; WITT-ENGERSTRÖM, I.: *Rett's Syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence*. Am. J. Med. Genet, 1986; 24: 47-59.
13. PHILIPPART, M.: *Clinical recognition of Rett's Syndrome*. Am. J. Med. Genet. 1986; 24: 111-118.
14. TRAUNER, D. A.; HAAS, R. H.: *Electroencephalographic abnormalities in Rett's Syndrome*. Ann. Neurol. 1985; 18: 394.

Petición de Separatas:

DR. J. L. HERRANZ
 Sección de Neuropediatría
 Hospital Nacional M. Valdecilla
 39008 SANTANDER