

El síndrome de Rett en Asturias, 1996-2011 (1)

Rett syndrome in Asturias, 1996-2011



M. Margolles Martins (1, 2), L. Paredes Martínez (3), P. Margolles García (3), L. Pruneda González (2), E. García Fernández (1)

1 Servicio de Vigilancia Epidemiológica. DG Salud Pública. Consejería de Sanidad. Gobierno del Principado de Asturias.

2 Oficina de Investigación Biosanitaria-Fundación para el Fomento en Asturias de la Investigación Científica aplicada y la Tecnología (OIB-FYCIT)

3 Universidad de Salamanca

No existen conflictos de interés.

Antecedentes y objetivos

El síndrome de Rett es una enfermedad neurológica rara [CIE-9-MC: 330.8, CIE-10: F84.2] producida por mutaciones en el gen *MECP2* del cromosoma X, aunque existe una variedad más rara, que cursa con espasmos infantiles, debida a mutaciones en el gen *CDKL5*. Las mutaciones en el gen *MECP2* del cromosoma X son letales para el varón, por lo que el síndrome se observa principalmente en mujeres con genotipo XX. La inmensa mayoría de casos son esporádicos (mutaciones nuevas).

Gen	Núm. mutaciones patogénicas conocidas
<i>MECP2</i>	396
<i>CDKL5</i>	78



Las pruebas genéticas se pueden utilizar para buscar el defecto genético asociado con el síndrome de Rett. Sin embargo, dado que el defecto no se identifica en todas las personas con la enfermedad, el diagnóstico se basa en los síntomas.

El desarrollo de las niñas es normal en los primeros meses, tras los cuales se detiene el crecimiento craneal y el desarrollo psicomotor. Es característico que las niñas hagan movimientos estereotipados con las manos, así como irregularidades en la respiración, jadeos y suspiros. No desarrollan el lenguaje y tienen un comportamiento de rechazo social y crisis de gritos y llanto, similar al autista. Pueden presentar epilepsia, espasticidad, ataxia y movimientos anormales.

La evolución clínica de enfermedad progresa en cuatro estadios:

Estadio 1: detención precoz del desarrollo psicomotor (6-18 meses). Dura varios meses. Se caracteriza por el enlentecimiento del desarrollo psicomotor.

Estadio 2: deterioro rápido (1-4 años). Puede durar semanas o meses. Se caracteriza por afectación severa del desarrollo mental que puede llegar hasta la demencia grave, aparición de estereotipias y manifestaciones autísticas, pérdida de la destreza y movimientos finos de las manos con motilidad grosera conservada, apraxia, ataxia, respiración irregular y afectación del estado general.

Estadio 3: fase pseudoestacionaria (4-6 años). Se caracteriza por una relativa **estabilidad** del cuadro clínico y aparición de frecuentes **crisis convulsivas**.

Estadio 4: deterioro motor tardío (5-7 años). Se caracteriza por facies fija e inexpressiva, disminución de la motilidad que lleva a invalidez, epilepsia, caquexia, retraso del crecimiento y pubertad normal. Aparecen para o tetraparesia, atrofia muscular y escoliosis como signos de afectación progresiva de la segunda motoneurona.

El tratamiento del síndrome de Rett precisa de un equipo multidisciplinar coordinado. Aunque no existe tratamiento farmacológico específico, estos pacientes se benefician del uso de **anticonvulsivantes**. La **fisioterapia** y la **rehabilitación** constituyen uno de los pilares del tratamiento, además de la **psicopedagogía** y la **musicoterapia**.



Criterios diagnósticos (Grupo Internacional de Expertos para el Consenso Clínico, Baden-Baden 2001)

Sexo femenino
Periodo prenatal y perinatal aparentemente normal
Perímetro craneal normal al nacimiento, con aparición posterior de microcefalia (5 meses y 4 años)
Desarrollo psicomotor aparentemente normal hasta los 6 meses de vida
Síndrome regresivo social y retraso con signos de demencia precoces
Pérdida de la destreza para el movimiento fino y uso adecuado de las manos entre 1-4 años de edad
Lenguaje expresivo y receptivo muy deteriorado con afectación del desarrollo psicomotor
Presencia de estereotipias en las manos
Aparición de marcha apráxica y apraxia/ataxia del tronco entre 1-4 años de edad
Ausencia de visceromegalias o signos de metabopatía
Ausencia de atrofia óptica y retinopatías antes del 6.º año de vida

El síndrome de Rett se clasifica como atípico si:

Síndrome de Rett atípico

Comienza temprano (poco después de nacer) o tarde (después de los 18 meses de edad y algunas veces hasta 3 o 4 años de edad)
Los problemas con las destrezas del habla y de la mano son leves
Aparece en un niño varón (muy poco común, XXY o mosaicismo)

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, general, éste empeora cuanto más precoz es la aparición de los signos clínicos y es frecuente la muerte súbita antes de los 40 años.

Uno de los objetivos de la *Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud* aborda la información sobre enfermedades raras (ER) donde se pretende apoyar actuaciones estratégicas que permitan mejorar la información de estas enfermedades mediante la implantación de un sistema de vigilancia epidemiológica en ER basada en registros y en el desarrollo de un sistema de clasificación y codificación de ER.

El proyecto SpainRDR (Red Española de Registros para la Investigación de Enfermedades Raras) facilita el mantenimiento y desarrollo de los registros de ER.



Nuestro objetivo es intentar estimar la incidencia, mortalidad y los diferentes factores del síndrome de Rett en Asturias entre los años 1996-2011.

Metodología

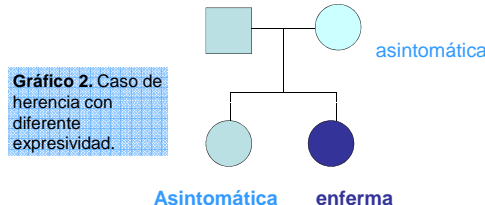
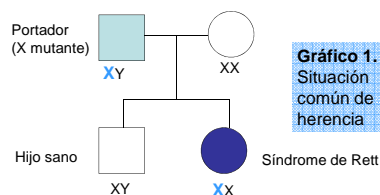
Estudio descriptivo de cálculo de presentación clínica, tasas de incidencia en el período y medias anuales según el sexo, los grupos etarios y la evolución en el tiempo.

La información procede de los registros del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de la actividad hospitalaria de Asturias y de las historias clínicas de cada paciente diagnosticado como caso de síndrome de Rett (CIE-9-MC: 330.8) entre los años 1996 y 2011 incluido en el Registro de Enfermedades Raras de Asturias integrado parcialmente en el proyecto SpainRDR

El síndrome de Rett en Asturias, 1996-2011 (y 2)

Resultados

Una aproximación a nuestra tasa de prevalencia es de **3 casos (2,8 casos/millón de habitantes)**, siendo todos los casos mujeres debido a la transmisión de la enfermedad por dominancia ligada al X y la escasa viabilidad de los casos en varones (gráfico 1).



En una paciente se ha observado que tanto su madre como su hermana tienen la misma alteración genética con fenotipo **asintomático** representando diferente nivel de expresividad o penetrancia (gráfico 2).

Cuadro resumen de las principales características de los casos de síndrome de Rett

	Inicio de síntomas	Edad actual	Clínica	Mutación genética/categorización clínica	Tratamiento
Caso 1	19 meses	7 años	Retraso psicomotor, pérdida de utilidad de manos, movimientos estereotipados, conducta autista, microcefalia, escoliosis, microcefalia, manierismos, autolesiones, crisis cerebrales, sordera	Presente Madre y hermana con mutación asintomáticas Síndrome de Rett TÍPICO	Aención temprana Educación especial Terapia mio-funcional Prótesis audiológica Risperidol parcial
Caso 2	12 meses	20 años	Déficit cognitivo graves. Ausencia de marcha, no control esfínteres, Epilepsia sintomática, Estereotipias de frotamiento. Ausencia de lenguaje e interés por entorno	No detectada. Síndrome de Rett TÍPICO	Aención temprana Educación especial. Control de epilepsia
Caso 3	24 meses	3 años	Movimientos estereotipados, pérdida funcional, sordera, retraso psicomotor, Ausencia de lenguaje. Ausencia de autonomía en marcha. Estereotipias manuales.	No detectada Síndrome de Rett TÍPICO	Aención temprana Educación especial. Control de epilepsia

Los primeros síntomas aparecieron, en todos los casos, antes de los 2 años de vida, momento característico de estancamiento y regresión alterando todos los hitos del desarrollo psicomotor. El diagnóstico también se hizo antes de esa edad (el confirmatorio a veces con posterioridad)

Los tres casos siguen **vivos**, uno con 20 años de edad y evolución. Las edades actuales son de 20, 7 y 3 años.

Todos los casos corresponden al síndrome de **Rett clásico** o típico.

El curso y la severidad de la enfermedad resultan impredecibles, variando ampliamente de unos enfermos a otros. En todas las pacientes había retraso psicomotor, pérdida de utilidad de manos, movimientos estereotipados y conducta autista. En los casos se observa una microcefalia adquirida y escoliosis adquirida de tipo neurógeno, algunos con cirugía correctiva.

Todos los casos han tenido a lo largo de su vida importantes aspiraciones y neumonías.

Algunos casos han sido remitidos a centros de fuera de Asturias para su seguimiento, algunos de ellos en Rusia (para fibrotomías musculares).

Conclusiones

- Con este estudio se ha logrado una aproximación al conocimiento de los patrones de presentación de la morbilidad de una patología altamente invalidante como el síndrome de Rett que hasta ahora, por su escasa frecuencia, estaba relativamente poco estudiada.
- La profundización en el conocimiento de la enfermedad permite elaborar una respuesta más adecuada a las necesidades que se plantean para su abordaje tanto por los pacientes como por el personal sanitario y de servicios sociales que los atiende.
- Se pone de manifiesto la importancia de la existencia del Registro de Enfermedades Raras para mejorar el conocimiento tanto clínico como epidemiológico de esta patología, así como desde el punto de vista de la planificación sanitaria.
- Se consigue aumentar la visibilización y la cuantificación de casos de una enfermedad escasamente estudiada. Con ello se ha propuesto una sensibilización de los profesionales, especialmente pediatría, con objeto de lograr un diagnóstico más precoz especialmente ante niñas con retraso psicomotor, pérdida del empleo útil de las manos con aparición de movimientos estereotipados de manos asociadas a conductas autistas.