

El síndrome de Rett como patología de la hodoagénesis

J. Narbona

Unidad de Neurología Pediátrica. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona, España.

RESUMEN

En los últimos cinco años se viene adoptando la concepción del síndrome de Rett como un peculiar trastorno del neurodesarrollo posmigracional que impide la correcta formación de las interconexiones dendríticas en estructuras corticales y subcorticales. Se comenta aquí la particular patocronía de las formas clásicas y los datos más recientes de investigación neurobiológica y genética que sugieren posibles explicaciones, a confirmar en el futuro, acerca de la naturaleza y el origen de este síndrome.

PALABRAS CLAVE

Apraxia y trastornos del control motor. Desarrollo dendrítico. Genética. Síndrome de Rett.

RETT SYNDROME AS A HODOGENETIC NEURAL DISORDER

SUMMARY

In the last few years, Rett syndrome is conceived as a peculiar form of neurodevelopmental post-migrational disorder affecting dendritogenesis. In this article the clinical pathochronic pattern of classical forms is reviewed and the recent neurobiological and genetic evidences suggesting possible future explanations of its nature and origin are discussed.

KEY WORDS

Apraxia and movement control disorders. Genetics. Neurodevelopmental dendritogenic disorder. Rett syndrome.

Correspondencia: Dr. Juan Narbona. Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XII, s/n. E-31080 Pamplona.

INTRODUCCIÓN

Por sus características comportamentales, por su patocronía peculiar y por las incógnitas etiopatogénicas que encierra el síndrome individualizado por Rett [1,2], y reconocido durante los años 80 por clínicos de todo el mundo [3-7], este cuadro ha atraído la atención de numerosos autores en las dos últimas décadas. Los intentos por dilucidar su naturaleza y posibles vías futuras de tratamiento constituyen, además, una poderosa palanca de la creatividad investigadora en torno al neurodesarrollo y a sus modalidades de alteración. El síndrome de Rett (SR) afecta de forma prácticamente exclusiva al sexo femenino y todos los datos apuntan hacia una etiología genética cuya modalidad es aún desconocida. Los estudios epidemiológicos suecos [8] han sugerido una prevalencia en torno a 1 por 10.000 mujeres, pero investigaciones más recientes en Noruega [9] y en la región de la Toscana en Italia [10] muestran tasas de 2 por 10.000 mujeres.

Dado que, por el momento, no se conoce un marcador biológico de la enfermedad, se utilizan unos criterios diagnósticos internacionalmente aceptados [11,12] (Tabla I). Por su parte, Hagberg y Witt-Engerström [13,14] han individualizado cuatro estadios en la evolución del SR típico (Tabla II).

Se reconocen formas variantes en cuanto a patocronía y constelación sintomática [15] que son descritas en este taller por Nieto-Barrera. También se ha propuesto [16] una categoría diagnóstica provisional de SR para niñas de 1 a 3 años con retraso mental inexplicado en espera de si aparecen o no ulteriormente otros signos que completen el cuadro. Por su parte, Pineda presenta en este mismo taller los resultados del registro de más de 160 casos en España. En mi exposición revisaré los aspectos clínicos más relevantes en las formas típicas y los problemas acerca de la naturaleza y etiopatogenia del SR que están actualmente en discusión.

PERFIL CLÍNICO GENERAL EN LAS FORMAS CLÁSICAS

En el aspecto comportamental, el SR se caracteriza [1,3,12-14] por una detención temprana del desarrollo (típicamente, entre los 6 y 18 meses posnatales) con pérdida selectiva de las habilidades prácticas manuales y verbo-orales, para instalarse en un estado de retraso mental grave, con estereotipias motoras características. La gran mayoría de pacientes pierden antes del quinto año los rudimentos de expresión verbal que previamente habían logrado adquirir; a ello se añade una dispraxia oral que dificulta la masticación y la continencia salivar. Con metodología retrospectiva [14,17,18], se ha estimado que las máximas habilidades manipulativas alcanzadas en fase preclínica son: pasar páginas de un libro (5,4% de los casos), usar una cuchara para comer (18,6%), acercarse a la boca un vaso para beber (17,5%), pinza digital (47,8%) y prensión palmar (10,7%). Aunque prácticamente ninguna paciente consigue un desarrollo manipulativo superior a 18-20 meses, los gestos intencionales citados suponen el aprendizaje de 'melodías cinéticas' y esquemas ideomotores. La pérdida de estas habilidades prácticas no se acompaña de deficiencias motoras corticospinales relevantes: las pacientes conservan intactas las reacciones de paracaídas y de agarrarse a una persona o a otro soporte próximo cuando pierden el equilibrio [18,19]; mediante estimulación magnética cortical se ha demostrado la integridad neurofisiológica de la vía corticospinal en 8 pacientes de 5 a 21 años [20]. El deterioro de las praxias manuales y orales y el estancamiento de las capacidades cognitivas ocurre de forma progresiva, relativamente

rápida, entre el segundo y el cuarto año de vida. Luego se observa un largo período durante el cual, aparentemente, no avanza el deterioro cognitivo-comportamental e incluso, desde la segunda década, se observa una relativa mejoría del contacto y de las posibilidades manipulativas residuales, hasta bien avanzada la edad adulta en bastantes casos [12,14]. Típicamente, el contacto visual con las personas es vivo, si bien durante la fase de involución inicial aparentan transitoriamente desinteresarse por el entorno. El DSM-IV y la CIE-10 [21] mantienen inadecuadamente clasificado al SR entre los trastornos masivos del desarrollo junto al autismo y otros cuadros relacionados; varios estudios muestran que los rasgos comportamentales tempranos del SR difieren sustancialmente de los del síndrome autista [22-24].

Durante el mismo estadio emergen estereotipias motoras bastante características: un bruxismo que 'suenan' como procedente de la región más posterior de la boca, entre los últimos molares; se acompaña frecuentemente de aerofagia [9]. Los movimientos estereotipados de las extremidades superiores adoptan un patrón general de 'imantación al propio cuerpo' [18]: los dedos se retuercen entrelazándose entre sí, toquetean el cabello y/o las pestañas, las manos se introducen en la boca y/o se juntan en la línea media realizando movimientos de aplauso o se restriegan entre sí como lavándose o como si exprimieran un paño mojado. Estas estereotipias, que coexisten con el deterioro de las praxias, reflejan probablemente la patología cortical de las áreas frontoparietales secundarias y terciarias de integración motora [17-19].

Son también bastante características las conductas de hiperventilación, entre las que se intercalan pausas de apnea con maniobra de Valsalva. Este trastorno ventilatorio, que se acentúa ante el estrés emocional y, en cambio, no está presente durante el sueño [26], posee también la categoría de estereotipia.

Otros rasgos neurológicos sobresalientes son: desaceleración del crecimiento del perímetro craneal entre los 2 meses y 4 años de edad, y ulterior estacionamiento; instauración de un síndrome epiléptico con crisis de diverso tipo en el 75% de las pacientes a partir de la edad de 3-4 años en los casos típicos [5,12]; y aparición de déficit del control motor a partir del segundo quinquenio de vida en el segundo o tercer decenio, en aquellas pacientes que previamente habían logrado la deambulación autónoma (la mayoría), lo que les origina incapacidad para caminar a partir de la segunda o tercera década [9].

La minusvalía deambulatoria que aparece en el estadio III se ha descrito como un trastorno compuesto de ataxia y apraxia de la marcha; pero el análisis semiológico descubre una distonía progresiva de las extremidades inferiores (que se hace patente desde el estadio II) lo que, junto al déficit para las reacciones rápidas de corrección postural, la congelación mímica y la presencia de movimientos de 'patinar sin avanzar' (piètimeinent, freezing), lleva a postular una disfunción de los ganglios de la base y de sus conexiones con la corteza [18,19].

A partir del estadio III se hace evidente un hipocrecimiento de los pies con signos de disfunción neurovegetativa distal (cianosis, frialdad) [12]. Los estudios morfológicos y neurofisiológicos [25,27,28] han puesto en evidencia cambios de índole degenerativa en nervio periférico (axonopatía), en astas anteriores y en cordones posteriores medulares. Asimismo, durante el mismo período se instaura una escoliosis progresiva que suele llegar a hacerse muy acentuada en la edad adulta; la proporción en que intervienen los factores constitucionales intrínsecos al sistema osteoarticular y el contexto neurológico en la génesis de la desviación vertebral está en discusión [29].

PROBLEMAS ETIOPATOGÉNICOS

Morfología

Como se ha indicado, el perímetro craneal de las pacientes con SR, aun siendo normal al nacer, sufre una típica inflexión en su velocidad de crecimiento, que disminuye a partir de entre el segundo y cuarto mes para quedar la circunferencia occipitofrontal por debajo de -2 DE a partir de la edad de 3-4 años. Este rasgo clínico se correlaciona con los datos morfométricos del encéfalo en resonancia magnética [30] y en estudios neuropatológicos [31-34]. Los hallazgos más sobresalientes al respecto son: disminución generalizada del espesor de la corteza, más acusadamente en las regiones prefrontal y temporal anterior, y disminución del volumen del núcleo caudado y de los plegamientos del núcleo olivar inferior; el peso del encéfalo viene a ser 200-300 g, menos que el de controles. Los estudios microscópicos [34,35] han mostrado en la corteza frontal una disminución de la talla del soma neuronal y de la longitud de las dendritas basilares. Estudios anatómicos en cerebros de sujetos normales [36-39] han mostrado que el espesor de la corteza prefrontal y la longitud y complejidad de las arborizaciones dendríticas crecen tras el nacimiento hasta alcanzar un máximo en el segundo año, y luego disminuyen lentamente para estabilizarse hacia la mitad del segundo decenio. Este veloz crecimiento de la conectividad neuronal en los dos primeros años permite el desarrollo de la memoria de trabajo, de las capacidades representativas y de los esquemas gestuales propositivos. Precisamente en el SR parece enlentecerse el desarrollo dendrítico durante ese período crítico, a partir del segundo trimestre extrauterino, para luego detenerse, lo cual correlaciona con la patocronía clínica y con la evolución del perímetro craneal. Estos datos, junto con la ausencia de hallazgos propiamente degenerativos en los estudios patológicos cerebrales, parecen indicar que el SR es una peculiar encefalopatía por detención del desarrollo posmigracional. Incluso así, son difíciles de explicar los fenómenos regresivos neuromotores que aparecen tardíamente, después de haberse estabilizado el cuadro comportamental; la patología del control motor (distonía, hipomimia, déficit de reacciones posturales, 'ataxia' o, mejor, astasia-abasia) podría explicarse en los mismos términos que la involución secundaria observable en algunos pacientes con lesión cerebral fija temprana (por ej., la distonía 'delayed onset') [40], en la que se postulan fenómenos de remodelación aberrante en el parénquima encefálico. Aun así, es preciso tener en cuenta la evidencia de fenómenos propiamente degenerativos en los nervios periféricos y en las astas anteriores y cordones posteriores medulares [25,27,28] que explican la amiotrofia distal y la disregulación vasomotora de miembros inferiores durante los estadios III y IV del SR.

Posible disfunción de mediadores químicos

Continúa siendo un enigma. Tras observarse una hipopigmentación de la pars compacta de la sustancia negra [31] se ha venido postulando una hipofunción dopaminérgica [4,28], pero los resultados de las investigaciones no han sido consistentes y un reciente estudio post mórtem ha mostrado de forma convincente una función dopaminérgica tisular normal [41]. Algunos estudios han ofrecido datos a favor de una hiperactividad beta-endorfinica [42]. En el LCR lumbar de sujetos en estadios II, III y IV se ha encontrado una disminución muy significativa del péptido sustancia P, relacionable con la patología de raíces y columnas medulares posteriores [43]. La intervención de mecanismos citotóxicos en la patogenia del SR queda apoyada por el reciente hallazgo [44] de valores licuorales muy elevados de glutamato en pacientes de estadios II y III.

El estudio de factores de crecimiento neuronal y de otros mediadores de los procesos de apoptosis y de desarrollo dendrítico es un camino potencialmente fructífero; por el momento, no se han hallado anomalías en el gen de la proteína bcl-2 [45]; en cambio, se ha evidenciado mediante inmunohistoquímica un déficit específico de la proteína asociada a los microtúbulos MAP-2 en corteza de sujetos con SR frente a controles normales o con retraso mental de diversa naturaleza (síndrome de Down, esclerosis tuberosa, daño anóxico-isquémico) [46]. En condiciones normales, la MAP-2 se distribuye regularmente en el soma y en las dendritas desempeñando una importante función en el crecimiento dendrítico y en la polaridad neuronal.

Estudios genéticos

Hasta 1997, la IRSA (International Rett Syndrome Association) había registrado algo más de 2.000 casos procedentes de todo el mundo, el 98% de los cuales son esporádicos y ocurren de forma prácticamente constante en el sexo femenino [49], por lo cual se ha venido postulando una etiología por neomutación en el cromosoma X que sería letal en el varón; pero los estudios genético-moleculares recientes prácticamente descartan que el cromosoma X esté implicado en el SR [47,48]. El pequeño número de casos familiares registrado, los estudios de concordancia en gemelos y la investigación retrospectiva de árboles familiares de pacientes hasta 300 años atrás [10,45] han hecho pensar en herencia autosómica o mitocondrial. La búsqueda de repetición expandida de tripletes ha resultado negativa [49]. Se ha propuesto la investigación de anomalías en el brazo corto del cromosoma 11, ya que en él se localizan los genes para el brain-derived neurotrophic factor, el insulin-like growth factor, el receptor de dopamina D4 y la tiroxina-hidroxilasa [47]. Por otra parte, un reciente estudio sobre 15 sujetos con SR y sus madres y 30 controles ha mostrado mutaciones en la región 2650-3000 del ADN mitocondrial en 7 pacientes (uno de los cuales era varón) y en 6 de sus respectivas madres; dicha mutación no estuvo presente en ninguno de los 30 sujetos control [50]. Cabe también la posibilidad de que el espectro sindrómico del SR (hay que tener en cuenta que un 25% de los casos son formas variantes) esté realmente constituido por diversas entidades genopáticas o responda a la interacción de varias anomalías genéticas con factores de entorno aún no conocidos.

Mientras prosiguen las investigaciones etiopatogénicas sobre el abundante material de pacientes censados y el contenido de los bancos de ADN, con vistas a hallar un marcador diagnóstico y una ventana a través de la que se pueda actuar para frenar el proceso patológico (factores de crecimiento, neuromediadores), hoy día el tratamiento es sintomático. La musicoterapia, la fisioterapia y las técnicas de modificación de conducta pueden mejorar la calidad de vida de las pacientes y de sus familiares. La epilepsia sólo se muestra largos años resistente a los fármacos en un tercio de casos. Los intentos con agonistas dopaminérgicos han resultado fallidos. El tratamiento ortésico o quirúrgico de la escoliosis puede conseguir que ésta no llegue a causar graves dificultades respiratorias [29]. Las frecuentes anomalías del sueño con despertares y risa compulsiva pueden ser mejoradas con melatonina, según un ensayo reciente [51] que precisa replicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rett A. Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie in Kindesalter. Wien Med Wochenschr 1966; 116: 723-6.

2. Rett A. Cerebral atrophy with hyperammonaemia. In Wincken PJ, Bruyn GW, eds *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 29. Amsterdam: North Holland Publishing; 1977. p. 305-29.
3. Hagberg BA, 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: 471-9.
4. Nomura Y, Segawa M, Hirgurashi M. Rett syndrome. An early catecholamine and indolamine deficient disorder? *Brain Dev* 1985; 7: 334-41.
5. Coleman M, Brubaker J, Hunter K, Smith G. Rett syndrome: a survey of North American patients. *J Ment Def Res* 1988; 32: 117-24.
6. Campos-Castelló J, Peral-Guerra M, Riviére A, Oliete F, Herranz-Tarrano J, et al. Síndrome de Rett: estudio de 15 casos. *An Esp Pediatr* 1988; 28: 286-92.
7. Rodríguez-Núñez A, Maestro J, de la Iglesia A, Novo I, Castro-Gago M. Síndrome de Rett: una causa frecuente de retraso mental en niñas. *An Esp Pediatr* 1989; 30: 187-91.
8. Hagberg B, Witt-Engerström I. Rett syndrome: epidemiology and nosology - progress in knowledge 1986- a conference communication. *Brain Dev* 1987; 9: 451-7.
9. Skjeldal OH, von Tetzchner S, Aspelund F, Herder GA, Lofterld B. Rett syndrome: geographic variations in prevalence in Norway. *Brain Dev* 1997; 19: 258-61.
10. Pini G, Milan M, Zappella M. Rett syndrome in northern Tuscany (Italy): family tree studies. *Clin Genet* 1996; 50: 486-90.
11. Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988; 23: 425-8.
12. Hagberg B. Clinical criteria, stages and natural history. In Hagberg B, Anvret M, Wahlström J, eds. *Rett syndrome. Clinical and biological aspects. Clinics in Developmental Medicine*. n.º 127. London: Mac Keith Press; 1993. p. 4-20.
13. Hagberg B, Witt-Engerström I. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet* 1986; 24: 47-59.
14. Witt-Engerström I. Evolution of clinical signs. In Hagberg B, Anvret M, Wahlström J, eds. *Rett syndrome. Clinical and biological aspects. Clinics in Developmental Medicine*. n.º 127. London: Mac Keith Press; 1993. p. 26-39.
15. Hagberg B, Skjeldal OH. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 5-11.
16. Hanefeld F, Hagberg B, Percy A. Molecular and neurobiology aspects of Rett syndrome. *Neuropediatrics* 1995; 26: 60-1.
17. Kerr AM, Montague J, Mus D, Stephenson JBP. The hands and the mind, pre and post-regression, in Rett syndrome. *Brain Dev* 1987; 9: 487-90.
18. Narbona J, García-Pérez MA, Calasanz MJ, Obeso J, Calderón E, Peña-Casanova J. Apraxia and motor control disorders in Rett syndrome: a longitudinal study in the first decade of life. *ANAE* 1995; 34: 139-45.
19. Fitzgerald PM, Jankovic J, Perey AK. Rett syndrome and associated movement disorders. *Mov Disord* 1990; 5: 195-202.
20. Eyre JA, Kerr AM, Miller S, O'Sullivan MC, Ramesh V. Neurophysiological observations on corticospinal projections to the upper limb in subjects with Rett's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 874-9.
21. American Psychiatric Association. *DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 4 ed. Versión española. Barcelona: Masson; 1995. p. 75-7.

22. Olsson B, Rett A. Autism and Rett syndrome: behavioral investigations and differential diagnosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 429-41.
23. Percy AK, Zoghbi H, Lewis KR, Jankovic J. Rett syndrome: qualitative and quantitative differentiation from autism. *J Child Neurol* 1988; 3: 65-7.
24. Carmagnat-Dubois T, Desombre H, Perrot A, Roux S, Le Noir P, Sauvage D, et al. Syndrome de Rett et autisme. Evaluation comparative précoce des signes d'autisme à l'aide de films familiaux. *Encéphale* 1997; 23: 273-9.
25. Badr G, Witt-Engerström I, Hagberg B. Neurophysiological findings in Rett syndrome. I: EMG, conduction velocities, EEG and somatosensory-evoked potential studies. *Brain Dev* 1989; 11: 102-9.
26. Marcus CL, Naidu S, et al. Polysomnographic characteristics of patients with Rett syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 218-24.
27. Jellinger K, Grinswold W, Armstrong D, Rett A. Peripheral nerve involvement in the Rett syndrome. *Brain Dev* 1990; 12: 109-14.
28. Oldfors A, Sourander P, Percy AK. Neuropathology and neurochemistry. In Hagberg B, Anvret M, Walhlström J, eds. *Rett syndrome. Clinical and biological aspects. Clinics in Developmental Medicine. n.º 127.* London: Mac Keith Press; 1993. p. 86-98.
29. Stokland E, Lidström J, Hagberg B. Scoliosis in Rett syndrome. In Hagberg B, Anvret M, Walhlström J, eds. *Rett syndrome. Clinical and biological aspects. Clinics in Developmental Medicine. n.º 127.* London: Mac Keith Press; 1993. p. 61-71.
30. Subramaniam B, Naidu S, Reiss AL. Neuroanatomy in Rett syndrome: cerebral cortex and posterior fossa. *Neurology* 1997; 48: 399-407.
31. Jellinger K, Armstrong DD, Zoghbi HY, Percy AK. Neuropathology of Rett syndrome. *Acta Neuropathol* 1988; 76: 142-58.
32. Armstrong DD. The neuropathology of Rett syndrome. *Brain Dev* 1992; 14 (Suppl): S89-98.
33. Armstrong DD. The neuropathology of Rett syndrome: overview 1994. *Neuropediatrics* 1995; 26: 100-4.
34. Bauman ML, Kemper TL, Arin DM. Microscopic observations of the brain in Rett syndrome. *Neuropediatrics* 1995; 26: 105-8.
35. Armstrong DD, Dunn JK, Antalffy B, Triverdi R. Selective dendritic alterations in the cortex of Rett syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 195-201.
36. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex, developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979; 163: 195-205.
37. Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990; 28: 517-27.
38. Koenderink MJT, Uylings HBM, Mizljak L. Postnatal maturation of the layer III pyramidal neurons in the human prefrontal cortex: a quantitative Golgi analysis. *Brain Res* 1994; 653: 173-82.
39. Koenderink MJT, Uylings HBM. Postnatal maturation of the layer V pyramidal neurons in the human prefrontal cortex: a quantitative Golgi analysis. *Brain Res* 1995; 678: 233-43.
40. Burke RE, Fahn S, Gold AP. Delayed-onset dystonia in patients with 'static' encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 789-97.
41. Wenk GL. Rett syndrome: evidence for normal dopaminergic function. *Neuropediatrics* 1996; 27: 256-9.
42. Myer EC, Tripathi HL, Dewey WL. Elevated CSF beta-endorphin immunoreactivity in Rett's syndrome: report of 158 cases and comparison with leukemic children. *Neurology* 1992; 42: 357-60.

43. Matsuishi T, Nagamitsu S, Yamashita Y, Murakami Y, Kimura A, Sakai T, et al. Decreased cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with Rett syndrome. *Ann Neurol* 1997; 42: 978-81.
44. Lappalainen R, Riikonen RS. High levels of cerebrospinal fluid glutamate in Rett syndrome. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 213-6.
45. Akesson HO, Hagberg B, Wahlström J, Witt-Engerström I. Rett syndrome: a search for gene sources. *Am J Med Genet* 1992; 42: 104-10.
46. Kaufman WE, Naidu S. Is Rett syndrome a subplate disease? *Soc Neurosci Abstr* 1995; 21: 235.
47. Anvret M, Zhang ZP. Current status of genetic research in Rett syndrome. *Neuropediatrics* 1995; 26: 88-9.
48. Migeon BR, Dunn MA, Thomas G, Schmeckpepper BJ, Naidu S. Studies of X inactivation and isodisomy in twins provide further evidence that the X chromosome is not involved in Rett syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56: 647-53.
49. Hofferbert S, Schanen NC, Budden SS, Francke U. Is Rett syndrome caused by a triplet repeat expansion? *Neuropediatrics* 1997; 28: 179-83.
50. Tang J, Qi Y, Bao XH, Wu XR. Mutational analysis of mitochondrial DNA of children with Rett syndrome. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 327-30.
51. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 186-92.

Tabla I. Criterios diagnósticos para el síndrome de Rett [11,12].

A. Criterios necesarios

- Período prenatal y perinatal normales
- Desarrollo psicomotor normal en los 6 primeros meses
- Perímetro craneal normal al nacer
- Deceleración del crecimiento cefálico entre los 3 meses y 4 años
- Pérdida del uso intencional de las manos entre los 6 y 30 meses
- Disfunción comunicativa-social durante el mismo período
- Instauración de retraso psicomotor y lingüístico graves
- Movimientos estereotipados de las manos (retorcimiento, golpeteo, 'lavado', aplauso)
- Apraxia y estereotipias bucales (babeo y bruxismo)
- Aparición del trastorno de la marcha ('ataxia', y astasia-abasia) a partir de 1-4 años de edad
- Diagnóstico reservado hasta la edad de 2-5 años

B. Criterios de apoyo

- Disfunción respiratoria en vigilia: apnea e hiperventilación repetitivas
- Anomalías EEG: enlentecimiento basal y enlentecimiento rítmico (3-5 Hz), con descargas epileptiformes
- Crisis epilépticas
- Distonía muscular en extremidades inferiores que puede asociarse a espasticidad y a atrofia muscular distal
- Trastornos vasomotores periféricos
- Citoescoliosis
- Retraso del crecimiento
- Pies hipotróficos con trastornos vasomotores

C. Criterios de exclusión

- Retraso de crecimiento intrauterino y/o microcefalia neonatal
- Organomegalia, retinopatía, atrofia óptica u otros signos de enfermedad degenerativa/de almacenamiento
- Evidencia de daño cerebral adquirido perinatal
- Existencia de enfermedad progresiva identificable
- Trastornos neurológicos adquiridos por trauma o infección

Tabla II. Estadios clínicos del síndrome de Rett [13,14].

Estadio I: Estancamiento del desarrollo

- Comienza entre los 6 y 18 meses
- Retraso del desarrollo
- Patrón de conducta aún no típico
- Posible inicio a los 5 meses con desarrollo temprano retrasado/disociado
- Duración: entre semanas y varios meses

Estadio II: Deterioro rápido 'catastrófico'

- Comienza en edades entre 1 y 3-4 años
- Pérdida de adquisiciones manipulativas y comunicativas
- Aparición de deficiencia mental
- Frecuentemente, repliegue social, pero contacto visual preservado
- Trastornos de respiración todavía modestos
- Comienzan crisis epilépticas
- Duración: desde algunas semanas hasta 1 año

Estadio III: Pseudoestacionario

- Comienza tras haber terminado el estadio II
- 'Recuperación' aparente parcial del contacto
- Capacidad ambulatoria aparentemente preservada
- Lenta regresión neuromotriz (disonía, desequilibrio)
- Sintomatología epiléptica habitual
- Duración algunos años, hasta décadas

Estadio IV: Deterioro motor tardío

- Comienzo: cuando cesa la deambulaci3n
- Estadio IV A: previamente ambulantes
- Estadio IV B: nunca habían logrado la deambulaci3n
- Completa dependencia de silla de ruedas
- Síndrome multideficitario; escoliosis, pies distróficos
- Mejoran la epilepsia y el contacto emocional-social
- Duraci3n: décadas

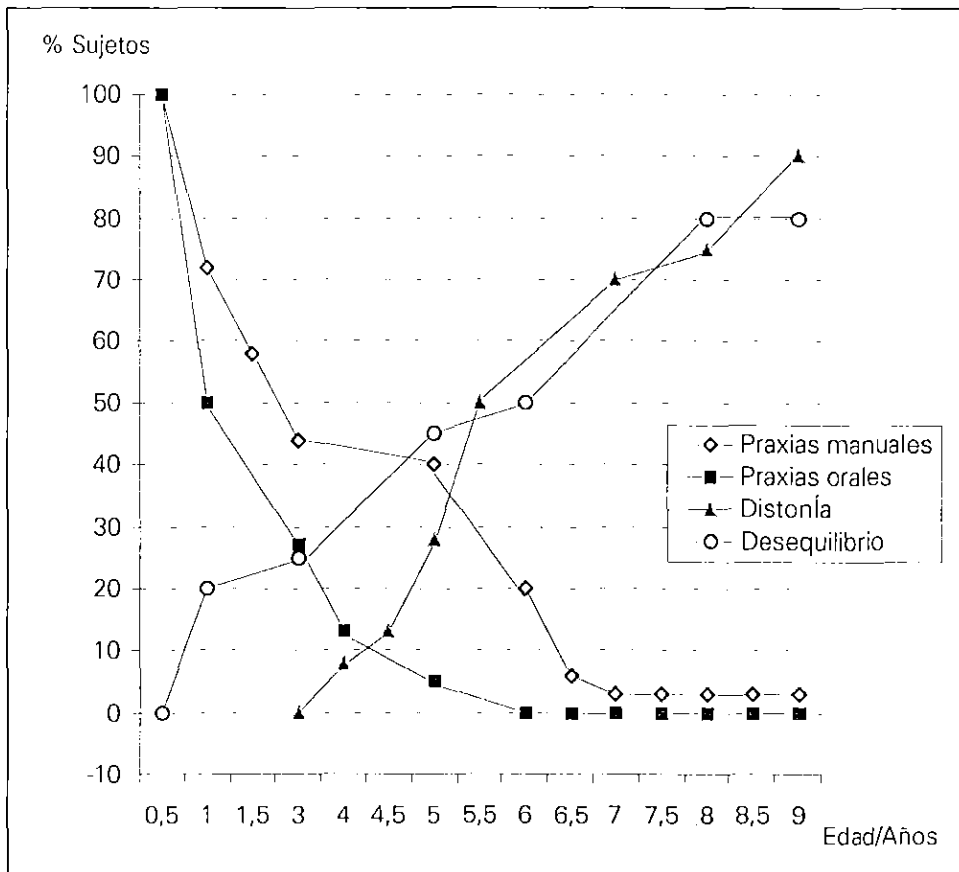


Figura 1. Evolución del deterioro de las praxias y de la instauración de la distonía y del déficit de reacciones posturales durante el primer decenio de vida en nuestras 14 pacientes con SR [18].