
CASO CLÍNICO

Diagnóstico clínico y molecular de síndrome de Rett. A propósito de un caso

Clinical and molecular diagnosis of Rett's syndrome. A case report

Drs.: Beatriz Luna Barrón*, José Lidere Burgos Zuleta, Gonzalo Taboada López***,
Ana Rada Tarifa****, Erika Lafuente Álvarez*******

Resumen

Describimos el caso de una niña de 2 años de edad, referida al servicio de genética con retraso del desarrollo psicomotor, regresión neurológica importante, microcefalia y conducta estereotipada. El estudio molecular realizado reveló el estado heterocigoto de una mutación de sentido erróneo en el exón 4 del gen responsable de este síndrome (análisis mediante secuenciación). Las características clínicas de esta enfermedad sugieren un patrón de desarrollo anormal de la corteza cerebral en la infancia tardía relacionada con la disfunción de la proteína MECP2. Es una importante causa genética de autismo y debe ser considerada en casos de pérdida progresiva de habilidades adquiridas.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2014; 53 (1): 8-11: Síndrome de Rett, mutación, autismo.

Introducción

El síndrome de Rett (SR) es una enfermedad del neurodesarrollo, con regresión de habilidades de las áreas del lenguaje y motoras. Se presenta en 1 de cada 8300 a 15000 mujeres¹. Es una de las causas genéticas del Trastorno del Espectro Autista. El gen implicado es *MECP2* (80% de los casos de la forma clásica) localizado en el cromosoma X región q28, este gen codifica para la proteína methyl-CpG-bin-

Abstract

We describe a case of two year old child referred to the service of Genetics with psychomotor retardation, severe neurological regression, microcephaly and stereotyped behavior. The molecular study revealed the heterozygous state of a missense mutation in exon 4 of the gene responsible for this syndrome (sequencing analysis). The clinical features of the disease suggest a pattern of abnormal development of the cerebral cortex in late childhood related to the dysfunction of the MECP2 protein. It's a major genetic cause of autism and should be considered in cases of progressive loss of acquired skills.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2014; 53 (1): 8-11: Rett's Syndrome, mutation, autism.

ding protein^{2,3}. El 99% de los casos son mutaciones de "novo" (casos únicos en la familia). Afecta casi exclusivamente al sexo femenino, las mujeres heterocigotas para la mutación padecen el síndrome demostrando el carácter dominante de la enfermedad (ligada al X dominante)³. Sin embargo, también se ha descrito en el sexo masculino cuando se asocia a mosaicismo o alteraciones gonosómicas (tipo síndrome de Klinefelter)^{1,3,4}.

* Médico Genetista. Docente Investigador. Instituto de Genética. Universidad Mayor de San Andrés.

** Médico Imagenólogo. Caja de Salud de la Banca Privada. Centro de Imagen Médica Avanzada

*** Médico Genetista. Director Instituto de Genética. Universidad Mayor de San Andrés

**** Bioquímica Genetista. Asistente Investigación I. Instituto de Genética. Universidad Mayor San Andrés.

Correspondencia: Dra. Beatriz Luna Barrón. Correo electrónico: blunab3@gmail.com

Conflicto de intereses: los autores expresan que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses.

Artículo aceptado para su publicación el 04/03/14.

Caso clínico

Se trata de una paciente de sexo femenino, producto de segunda gestación, padres no consanguíneos. Caso único en la familia. Sin datos de exposición a teratógenos durante la gestación, ni factores adversos en período prenatal, perinatal ni postnatal. Nació a las 40 semanas de gestación, parto eutócico, sin complicaciones, peso al nacimiento: 3500 g (p50), talla 51 cm (p50), perímetro cefálico 34 cm (p50). Apgar 9/10. Desarrollo psicomotor normal acorde a la edad hasta los 8 meses (pronunciaba monosílabos, habilidades motoras con las manos como agarrar la cuchara, señalar objetos, etc.).

Sin embargo, a partir de los 9 a 12 meses los padres observaron irritabilidad continua, retraso del desarrollo psicomotor (no gateaba, no caminaba, pronunciaba pocas palabras), pérdida de habilidades con las manos (ya no tomaba objetos con las manos), comenzó a presentar movimientos estereotipados con las manos y bruxismo continuo. El motivo de referencia a la especialidad de Genética fue trastorno del espectro autista. A los 2 años la paciente continuó con la pérdida de habilidades adquiridas, retraso psicomotor marcado, bruxismo, llamaban la atención los movimientos continuos con las manos (frote de manos), episodios de llanto inconsolable. A la exploración física perímetro cefálico 38 cm (<p5) microcefalia, resto sin dismorfias faciales ni corporales. Exámenes de laboratorio de

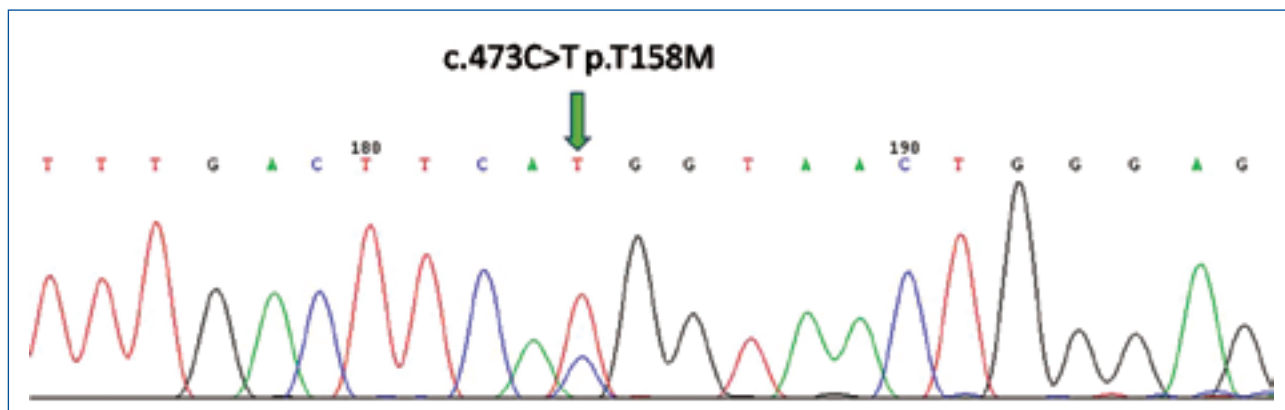
rutina (hemograma, bioquímica sanguínea, examen general de orina) sin alteraciones significativas, panel metabólico sin alteraciones. Cariotipo en sangre periférica con bandeo G: 46,XX en 20 metafases. Tomografía de cerebro: Sin alteraciones evidentes por el método de estudio.

Por los antecedentes clínicos (sexo femenino con periodo perinatal normal, retraso de desarrollo psicomotor, pérdida paulatina de habilidades adquiridas, microcefalia postnatal, bruxismo permanente, irritabilidad, etc.) se sospechó de SR, motivo por el cual previa autorización de los padres se solicitó estudio molecular del gen *MECP2* en busca de mutaciones patológicas.

El estudio se realizó con una muestra de sangre periférica de la paciente de la cual se extrajo ADN mediante procedimiento de precipitación salina y cuantificación del mismo, posteriormente se procedió a la amplificación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y secuenciación bidireccional del total de la región codificante del gen *MECP2* (*Methyl CpG binding protein 2*) y regiones intrónicas adyacentes. El resultado mostró la presencia de heterocigosis de la mutación c.473C>T p. Thr 158 Met en el exón 4 del gen estudiado responsable del SR, confirmando dicho diagnóstico. Ver figura # 1.

Se procedió a dar asesoramiento genético a ambos padres, explicando la causa genética, el modo de herencia ligado al X dominante y la posibilidad de

Figura # 1. Electroferograma que muestra la presencia de heterocigosis de la mutación c.473C>T p.Thr158Met en el exón 4 del gen MECP2. (Fuente Laboratorios CAGT-CDG)



evitar complicaciones secundarias al diagnóstico (tratamiento sintomático adecuado, así como una terapia educacional adaptada), con anticonvulsivantes, manejo nutricional y terapia de rehabilitación.

Discusión

Esta enfermedad, presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas (Cuadro # 1), tales como alteración del desarrollo con retraso del mismo y pérdida progresiva de habilidades adquiridas, movimientos estereotipados (sobre todo en las manos), microcefalia, crisis convulsivas y retraso

mental⁵⁻⁶. Además se han descrito 4 estadios clínicos (Cuadro # 2).

Además del síndrome de Rett clásico, la literatura reporta otras variantes: como la variante con crisis de presentación temprana, la variante Zapella, la variante congénita y la de regresión tardía². En estos casos los genes implicados son *CDKL5* y *FOXG3*⁴.

El SR se describe como la segunda causa de retraso mental en el sexo femenino, precedido en frecuencia por el síndrome de Down y en una causa importante de TAE¹ de tipo complejo, por lo que éste diagnóstico debe ser considerado en casos de sexo

Cuadro # 1. Criterios diagnósticos para Síndrome de Rett¹

CRITERIOS NECESARIOS	CRITERIOS DE SOPORTE	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Desarrollo prenatal y postnatal aparentemente normal	Convulsiones	Visceromegalias propias de las enfermedades de depósito
Pérdida de habilidades adquiridas (lenguaje y motoras)	EEG anormal	Evidencia de factores adversos en periodo prenatal, perinatal o postnatal
Circunferencia cefálica normal al nacimiento con posterior desaceleración de su crecimiento (microcefalia)	Alteraciones respiratorias tipo hiperventilación	Alteraciones neurológicas secundarias a infecciones graves o traumatismos craneoencefálicos.
Retraso psicomotor marcado	Escoliosis	Alteraciones metabólicas
Pérdida de habilidades con las manos	Retraso de crecimiento	Trastornos neurológicos progresivos
Movimientos estereotipados en manos	Pies fríos	Retinopatía, atrofia óptica o cataratas
Alejamiento social	Tono muscular alterado con pérdida de masa muscular	
Autismo	Bruxismo	
Apraxia, dispraxia de la marcha (troncal)	Llanto o risas inapropiadas	

Cuadro # 2. Estadios Clínicos del Síndrome de Rett^{1,3}

Estadio I. Estancamiento temprano	Estadio II. Regresión rápida del desarrollo	Estadio III. Periodo pseudoestacionario	Estadio IV. Periodo de deterioro tardío.
Inicia entre los 6 a 18 meses, dura entre semanas a meses, consiste en retraso en el desarrollo (postural temprano), patrón de desarrollo disociado.	Inicia entre el 1er año a los 4 años, dura entre semanas a meses, consiste en pérdida de habilidades adquiridas (juego activo, movimiento fino, palabras), retraso psicomotor marcado, mantiene el contacto visual (esporádico), alteraciones respiratorias, convulsiones (15% de los casos). También llamado período pseudotóxico.	Dura entre años a decenios, consiste en apraxia o dispraxia de manos, mantiene contacto visual, marcha atáxica.	Duración de decenios, cese de capacidad de deambulación con dependencia completa de silla de ruedas, discapacidad grave (pérdida de masa muscular, deformación de extremidades distales).

femenino con retraso psicomotor, regresión neurológica y autismo.

Su heterogeneidad fenotípica se relaciona con la inactivación al azar del cromosoma X²⁻¹¹.

Las características clínicas de esta enfermedad sugieren un patrón de desarrollo anormal de la corteza cerebral en la infancia tardía^{4,5} relacionadas con la disfunción de la proteína MECP2. Esta proteína es una molécula de unión al RNA (ácido ribonucleico) relacionada con el splicing alternativo (corte y empalme de RNA mensajero) en el cerebro^{1,4}. Su expresión muestra niveles elevados durante la maduración neuronal, se requiere su presencia para la modulación de la sinapsis dendrítica^{1,3} y es importante para la función de otros genes.

La patología molecular explica porque un cambio genético determinado da por resultado un fenotipo clínico en particular, como en el caso de la paciente. En el SR existe heterogeneidad alélica (capacidad de un gen de causar el mismo fenotipo por distintas mutaciones)⁵, es decir, en el gen *MECP2* se han descrito aproximadamente 20 mutaciones diferentes en pacientes con SR. Así mismo, tiene heterogeneidad de locus al existir variantes en otros genes involucrados.

La mayoría de las mutaciones encontradas en el gen *MECP2* corresponden a alteraciones en la secuencia (80%)^{1,4}, el 8% corresponde a una delección (pérdida de material) o duplicación (ganancia de material) de un segmento del gen⁵. La mutación encontrada en la paciente fue una alteración en la secuencia: c.473C>T p. Thr 158 Met correspondiente a una "mutación de sentido erróneo"⁷, que consisten en una sustitución en la cadena de DNA de la paciente en el nucleótido 473 de citocina (normal) por Timina (anormal) lo que corresponde en la proteína final (*MECP2*) a un cambio del aminoácido treonina por metionina, modificando la función. Esta mutación esta descrita entre las más frecuentes en la literatura¹⁰.

Si bien el SR no tiene un tratamiento curativo, investigadores han demostrado la utilidad de la mecasermina⁸ (Factor recombinante humano IGF-1) como fármaco neuromodulador que permite una mejoría importante de la esfera neuroconductual, con buena tolerancia en las pacientes.

Referencias

1. Del Castillo V. Síndrome de Rett. En: Del Castillo V, Uranga D, Zafra G. Eds. *Genética Clínica*. 1era ed. Mexico D.F; Manual Moderno. 2012.p.203-7.
2. Firth Helen V, Hurst Jane A, Hall Judith G. Eds. *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. 3era ed. U.K.; Oxford University Press. 2006.p.408-9.
3. Christodoulou J, Ho G. *MECP2-Related Disorders*. Gene Reviews/publicación periódica en línea/2014/ fecha de consulta 2014 enero 30. Localizable en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1497/>
4. Lapunzina P. Síndrome de Rett. En: Delgado A, Galán E, Guillén-Navarro E, Penchaszadeh V, Romeo C, et al. Eds. *Asesoramiento Genético en la Práctica Médica*. 1era Ed. Madrid, España; Médica Panamericana. 2012.p.211-37.
5. Nussbaum R, McInnes R, Williard H, Eds. *Genética en Medicina*. 5ª ed. Barcelona. España; Masson. 2004.p.143-6.
6. Jones KL. Ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6ta ed. Seattle USA. Elsevier. 2006.p.345
7. Strachan J. Ed. *Genética Humana*. 3era ed. EEUU. Mc Graw Hill. 2006.p.706
8. Khwaja O, Ho E, Barnes K, O'Leary H. Safety, pharmacokinetics, and preliminary assessment of efficacy of mecasermin (recombinant human IGF-1) for the treatment of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111:4596-601.
9. Chen H. Ed. *Atlas of Genetic Diagnostic and Counseling*. 1era Ed. USA; Humana Press Inc. 2006.p.839-3.
10. Smeets E, Chenault M, Curfs L, Schrandt-Stumpel C, Frijns JP. Rett syndrome and long-term disorder profile. *Am J Med Genet Part A* 2009;149:199-205.
11. Renieri A, Meloni I, Longo I, Ariani F, Mari F, Pescucci C, Cambi F. Rett syndrome: the complex nature of a monogenic disease. *J Mol Med (Berl)* 2003;81:346-54.