



Síndrome de Rett

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH
AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health

Síndrome de Rett

¿Qué es el síndrome de Rett?

El síndrome de Rett es un trastorno neurológico y del desarrollo poco frecuente que afecta casi exclusivamente a las niñas.

Los niños con síndrome de Rett tienen una progresión general de características físicas y de desarrollo con el tiempo, a las que los científicos se refieren como el perfil temporal. En el perfil temporal del síndrome de Rett, los bebés parecen tener un desarrollo temprano normal durante los primeros meses de vida. Sin embargo, puede haber signos sutiles del trastorno que inicialmente pasan desapercibidos, como pérdida de tono muscular (hipotonía), dificultad para alimentarse y sacudidas en los movimientos de brazos y piernas. Luego, típicamente entre los 6 y 18 meses de edad, el desarrollo del niño se detiene y es seguido por la pérdida o regresión de las habilidades adquiridas anteriormente. En particular, el niño pierde la capacidad de socializar, el lenguaje para comunicarse, el uso intencional de las manos y la capacidad de gatear o caminar. Esta regresión puede ocurrir repentinamente o en un período de semanas o meses. Algunos de los primeros síntomas del síndrome de Rett son similares a los del trastorno del espectro autista y a veces los niños son diagnosticados erróneamente con

ese trastorno. Generalmente entre los 3 y 5 años de edad, los síntomas comienzan a estabilizarse y el niño desarrolla mejor contacto social, comunicación y mirada.

Las interacciones sociales continuarán mejorando hasta la edad adulta; sin embargo, con el transcurso de las décadas, la función motora y el movimiento disminuyen gradualmente y los músculos se vuelven cada vez más débiles, rígidos e inflexibles.

Otra característica del síndrome de Rett es el desarrollo de movimientos estereotípicos de las manos. Estos movimientos repetitivos aparecen a menudo alrededor del tiempo de la regresión. Los tipos comunes de movimientos de la mano son retorcer, aplaudir, dar golpecitos o llevar las manos a la boca repetidamente. Estos movimientos repetitivos de la mano eventualmente disminuyen o se detienen por completo en la edad adulta.

Actualmente no existe cura para el síndrome de Rett. Los tratamientos se centran en el control de los síntomas, la mejora de la movilidad y la comunicación, y el apoyo a los niños y sus familias a través de esfuerzos que incluyen terapia física, ocupacional y del habla.

¿Cuáles son los síntomas del síndrome de Rett?

Los síntomas y la gravedad de los síntomas varían entre los individuos. Los síntomas típicos del síndrome de Rett incluyen:

- **Crecimiento lento.** El desarrollo del cerebro se hace más lento después del nacimiento, y el tamaño de la cabeza más pequeña de lo

normal suele ser uno de los primeros síntomas. A medida que el niño crece, el crecimiento lento en peso, estatura y otras partes del cuerpo como las manos y los pies se vuelven más obvios.

- **Pérdida de movimiento.** Los primeros signos incluyen una disminución de la capacidad para gatear o caminar y controlar los movimientos de la mano. En esos niños que eventualmente logran la habilidad de caminar, la marcha se ve afectada. La mayoría de los niños desarrollan problemas graves de equilibrio y coordinación.
- **Movimientos anormales de la mano.** Una vez que los niños pierden el control de las manos (como la capacidad de agarrar objetos y tocar cosas intencionalmente), por lo general comienzan a hacer movimientos repetitivos y sin sentido, como retorcerse, aplaudir, aplaudir, hablar con la boca o frotarse.
- **Dificultades de comunicación.** Los problemas para mantener un contacto visual prolongado o hablar son signos tempranos del síndrome de Rett. Los niños pueden perder la capacidad de hablar o de hacer sonidos con un propósito.
- **Convulsiones.** La mayoría de los niños con síndrome de Rett desarrollarán convulsiones.
- **Discapacidad intelectual.** El síndrome de Rett causa deterioro cognitivo. Debido a que muchos niños con el síndrome no pueden completar las pruebas de cociente intelectual estándar, es difícil determinar el alcance del deterioro cognitivo.

- **Dificultades respiratorias.** Los niños pueden experimentar problemas respiratorios, incluyendo respiración rápida (hiperventilación), contener la respiración mientras están despiertos y deglutir aire. Estos problemas tienden a desaparecer durante el sueño.
- **Problemas de comportamiento.** A medida que los niños con síndrome de Rett envejecen, pueden volverse cada vez más irritables y agitados. Los niños pueden empezar a llorar sin razón aparente. Estos arrebatos pueden durar horas y son especialmente comunes durante el período de regresión (6 a 18 meses).
- **Escoliosis.** La escoliosis es una curvatura lateral de la columna vertebral. Muchos niños con síndrome de Rett desarrollan escoliosis. Típicamente comienza entre los 4 y 11 años de edad y empeora a medida que el niño crece. La progresión de la escoliosis disminuye o se detiene después de la pubertad. Algunos individuos pueden necesitar cirugía de la columna vertebral.
- **Problemas gastrointestinales.** Los niños con síndrome de Rett tienen una variedad de problemas gastrointestinales como acidez estomacal y estreñimiento severo.
- **Otros problemas.** Las personas con síndrome de Rett pueden rechinar los dientes, tener problemas para dormir, tener dificultad para masticar y tragar y tener manos y pies pequeños que a menudo sienten frío. También pueden tener ritmos cardíacos anormales.

¿Qué causa el síndrome de Rett?

Casi todos los casos de síndrome de Rett son causados por una mutación en el gen MECP2. Este gen contiene instrucciones para producir una proteína (MeCP2), que se encuentra en todo el cuerpo, pero con los niveles más altos en el cerebro. MeCP2, que es esencial para el funcionamiento normal de las células nerviosas, actúa como un interruptor bioquímico: puede desactivar varios otros genes para evitar que produzcan proteínas cuando no se necesitan o activarlos cuando son necesarias.

Debido a que el gen MECP2 no funciona correctamente en individuos con síndrome de Rett, se producen cantidades insuficientes o formas estructuralmente anormales de la proteína y pueden causar que otros genes en el cuerpo se expresen de manera anormal.

No todas las personas con síndrome de Rett tienen una mutación en el gen MECP2. Se han identificado mutaciones en los genes CDKL5 y FOXP1 en individuos con síndrome de Rett atípico. Los científicos creen que los casos restantes pueden ser causados por deleciones parciales de genes, mutaciones en otras partes de uno de estos genes y genes adicionales que aún no han sido identificados, junto con otras posibles causas.

¿El síndrome de Rett es hereditario?

Aunque el síndrome de Rett es un trastorno genético, menos del 1 por ciento de los casos registrados se hereda de uno de los padres. La mayoría de los casos son espontáneos (también conocidos como de novo), lo que significa que la mutación ocurre al azar, generalmente en el

esperma del padre antes de la fertilización. Sin embargo, en algunas familias de individuos afectados por el síndrome de Rett, hay otros miembros femeninos de la familia que tienen una mutación del gen MECP2 pero que no muestran síntomas clínicos. Estas hembras son conocidas como “portadoras asintomáticas”.

Las pruebas genéticas prenatales pueden identificar la mutación del gen MECP2. Las pruebas genéticas también están disponibles para las hermanas de las niñas con síndrome de Rett que tienen una mutación MECP2 identificada para determinar si son portadoras asintomáticas del trastorno, una posibilidad extremadamente rara.

¿Quiénes contraen el síndrome de Rett?

El gen MECP2 se encuentra en el cromosoma X de una persona, uno de los dos cromosomas sexuales. Las niñas tienen dos cromosomas X, pero sólo uno está activo en una célula determinada. En una niña con síndrome de Rett, sólo una parte de las células del sistema nervioso utilizará el gen defectuoso. Algunas de las células cerebrales del niño utilizarán el gen sano y expresarán cantidades normales de la proteína MeCP2.

La gravedad del síndrome de Rett en las niñas es en parte una función del porcentaje de sus células que tienen una copia normal activada del gen MECP2. Si el cromosoma X portador del gen defectuoso se apaga en una gran proporción de células, los síntomas serán leves. Si el gen defectuoso se activa en un gran porcentaje de células, el inicio del trastorno puede ocurrir

antes y los síntomas pueden ser más graves. Otros factores pueden determinar la gravedad de los síntomas del síndrome de Rett, incluyendo qué tipo de mutación genética y dónde se ha producido la mutación en el gen MECP2, el número de células con el gen defectuoso y otros cambios en el gen que se están descubriendo actualmente, que pueden alterar la gravedad.

La historia es diferente para los niños con una mutación MECP2. Debido a que los niños sólo tienen un cromosoma X (y un cromosoma Y), carecen de una copia de respaldo que pueda compensar el cromosoma defectuoso. Los niños que heredan la mutación típicamente experimentan problemas graves al nacer y pueden morir poco después.

Dependiendo del tipo y la posición de la mutación MECP2, típicamente tienen retrasos globales en el desarrollo, problemas motores, movimientos anormales, disfunción pulmonar y convulsiones que son difíciles de controlar.

Los niños con una mutación MECP2 que sobreviven hasta la infancia y son diagnosticados con la contraparte masculina del síndrome de Rett clásico generalmente tienen dos poblaciones de cromosomas X. La copia no mutada de MECP2 en una de sus poblaciones de cromosomas X les permite sobrevivir. Uno de estos casos está asociado con el síndrome de Klinefelter, en el que está presente un cromosoma sexual adicional. El otro ejemplo está asociado con el mosaicismo somático, que ocurre después de la concepción y resulta en dos poblaciones de cromosomas. En ambos casos, estos hombres tienen dos poblaciones de cromosomas X, una con un gen normal y otra con un gen anormal.

¿Cómo se diagnostica el síndrome de Rett?

Los médicos diagnostican clínicamente el síndrome de Rett observando los signos y síntomas durante el crecimiento y desarrollo temprano del niño y realizando evaluaciones continuas del estado físico y neurológico del niño. Los científicos han desarrollado una prueba genética, que consiste en buscar la mutación MECP2 en el cromosoma X del niño, para complementar el diagnóstico clínico.

El diagnóstico de síndrome de Rett debe ser confirmado por un neurólogo pediátrico, un genetista clínico o un pediatra del desarrollo.

El médico utilizará un conjunto de pautas muy específicas que se dividen en tres tipos de criterios clínicos: principal, de apoyo y de exclusión.

- **Criterios principales.** Los principales criterios diagnósticos son la pérdida parcial o total de la capacidad para controlar los movimientos de la mano, la pérdida parcial o total de la capacidad para hablar, los problemas para caminar (incluyendo una marcha inestable, amplia o ausente) y los movimientos repetitivos de la mano como retorcer, apretar, aplaudir o frotar.
- **Criterios de apoyo.** Estos criterios no son necesarios para el diagnóstico del síndrome de Rett, pero pueden darse en algunas personas. Estos síntomas, que varían en gravedad de un niño a otro, pueden no observarse en niñas muy jóvenes, pero pueden desarrollarse con la edad. Los

criterios de apoyo incluyen dificultades respiratorias, rechinar de los dientes, patrones anormales de sueño, tono muscular anormal, mala circulación de las extremidades inferiores con pies y piernas fríos y de color rojo azulado, escoliosis, crecimiento lento, manos y pies pequeños en relación con la estatura, episodios de risa o gritos inapropiados, respuesta reducida al dolor y uso intenso de los ojos para comunicarse (“señalar con el ojo”).

Un niño con criterios de apoyo, pero ninguno de los criterios principales no tiene el síndrome de Rett. Para el diagnóstico del síndrome de Rett atípico o variante deben utilizarse criterios de apoyo. El diagnóstico del síndrome de Rett atípico o variante se basa en el cumplimiento de dos de los cuatro criterios principales y al menos cinco de los 11 criterios de apoyo. El síndrome de Rett atípico o variante representa alrededor del 15 por ciento de la población total con síndrome de Rett.

- **Criterios de exclusión.** Varias condiciones específicas (criterios de exclusión) permiten a los médicos descartar un diagnóstico de síndrome de Rett. Los niños con cualquiera de los siguientes criterios no tienen el síndrome de Rett: lesión cerebral debido a un traumatismo (ya sea en el momento del nacimiento o después), un trastorno metabólico que afecta al cerebro, un trastorno neurológico resultante de una infección grave o un desarrollo anormal de las funciones motoras en los primeros 6 meses de vida.

¿Cómo se trata el síndrome de Rett?

No existe cura para el síndrome de Rett. El tratamiento del trastorno se centra en el control de los síntomas y la prestación de apoyo a través de un enfoque multidisciplinario.

Estas opciones pueden incluir

- **Medicación.** Existen varios medicamentos diferentes que pueden ayudar a aliviar los síntomas que van desde el reflujo hasta la respiración anormal, el estreñimiento y las dificultades motoras, así como medicamentos anticonvulsivos para controlar las convulsiones. Además, se debe vigilar a los niños para detectar escoliosis y posibles anomalías del ritmo cardíaco.
- **Terapia ocupacional y física.** La terapia ocupacional puede ayudar a los niños a desarrollar las habilidades necesarias para realizar actividades autodirigidas (como vestirse y alimentarse), mientras que la fisioterapia y la hidroterapia (utilizar la actividad acuática para el alivio del dolor y el tratamiento) pueden prolongar la movilidad.
- **Equipos y ayudas especiales.** Algunos niños pueden necesitar equipos y ayudas especiales, como aparatos ortopédicos para mantener la posición normal de los pies, aparatos ortopédicos para tratar la escoliosis, férulas para modificar los movimientos de las manos y programas nutricionales para ayudar a mantener un peso adecuado.
- **Terapia de comunicación.** Las terapias de comunicación están avanzando rápidamente. Muchos dispositivos especiales, como las tarjetas con imágenes o las ayudas

informáticas avanzadas que dependen de la mirada, pueden ayudar a las niñas a tomar decisiones y comunicarse. Estos dispositivos requieren servicios especiales académicos, sociales, vocacionales y de apoyo para su correcta implementación.

¿Cuál es el pronóstico para las personas con síndrome de Rett?

A pesar de las dificultades con los síntomas y la necesidad de cuidados asistidos durante toda la vida, la mayoría de las personas con síndrome de Rett siguen viviendo hasta la mediana edad y más allá. Debido a que el trastorno es poco común, la información sobre el pronóstico a largo plazo y la expectativa de vida apenas está surgiendo. Se sabe que hay mujeres de 40, 50 e incluso 60 años con el trastorno. El trabajo más completo hasta la fecha indica que más del 70 por ciento de las personas afectadas sobrevivirán hasta los 45 años. Sin embargo, se necesitan estudios longitudinales adicionales para confirmar este hallazgo.

¿Qué investigación se está llevando a cabo?

La misión del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) es buscar el conocimiento fundamental del cerebro y el sistema nervioso, y usar ese conocimiento para reducir la carga de la enfermedad neurológica. El NINDS es un componente de los Institutos Nacionales de Salud, el principal promotor de la investigación biomédica en el mundo.

El NINDS, junto con otros institutos y centros de los NIH, apoya la investigación sobre el síndrome de Rett mediante subvenciones a instituciones médicas de todo el país.

Entender la causa de este trastorno es necesario para desarrollar nuevas terapias para controlar síntomas específicos, así como para proporcionar mejores métodos de diagnóstico. El descubrimiento del gen principal del síndrome de Rett (MECP2) proporciona una base para estudios genéticos adicionales.

Nuevas terapias y tratamientos

Los investigadores del NINDS están examinando actualmente los mecanismos subyacentes en el cerebro que contribuyen al desarrollo y progresión del trastorno y cómo pueden ser revertidos. Esta investigación también ayudará a diseñar nuevas terapias para el síndrome de Rett y otros trastornos que comparten mecanismos celulares similares, incluyendo el autismo y algunas formas de discapacidad intelectual.

Algunos de los hallazgos más interesantes en la investigación del síndrome de Rett hasta la fecha son los estudios pioneros en ratones, que revelaron que algunos síntomas del síndrome de Rett podrían revertirse activando el gen MECP2 más adelante en la vida. Estos estudios dan esperanza de que algún día este proceso pueda funcionar en personas con el trastorno.

Los investigadores están investigando cómo tratar algunos de los síntomas del síndrome de Rett, como problemas respiratorios y dificultades de comunicación. Por ejemplo, los científicos están estudiando las células del tronco

encefálico, la parte del cerebro que controla la respiración, para determinar cómo las anomalías en esta región contribuyen al síndrome de Rett. Esto es parte de los esfuerzos continuos para desarrollar tratamientos para las complicaciones respiratorias causadas por el trastorno.

Intervenciones de medicamentos

Los investigadores están evaluando la capacidad de varios medicamentos nuevos para revertir los síntomas de disfunción neurológica en ratones. Varios de estos medicamentos han tenido éxito en estudios con animales y ahora se están probando en ensayos clínicos con individuos que sufren del síndrome de Rett.

Genética

Los investigadores del NINDS están estudiando la proteína MeCP2 para determinar cómo contribuye al síndrome de Rett. Los científicos están examinando mutaciones en esta proteína para determinar cómo MeCP2 interpreta su entorno genético y cómo estos procesos afectan el funcionamiento de la proteína.

El objetivo es que estos estudios proporcionen una mejor comprensión de cómo funciona la proteína MeCP2, ofrezcan información sobre las causas del síndrome de Rett y, en última instancia, proporcionen nuevas oportunidades para desarrollar estrategias terapéuticas para el trastorno.

Algunas investigaciones sugieren que el tipo específico de mutación en el gen MECP2 afecta la gravedad de los síntomas del síndrome de Rett. Investigadores financiados por los NIH están estudiando cada mutación que puede causar las

características del síndrome de Rett, y cómo estas mutaciones podrían cambiar los síntomas.

Un estudio del NIH financiado por el NINDS, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver y la Oficina de Investigación de Enfermedades Raras del Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Translacionales, ha estado siguiendo a más de 1.000 personas con síndrome de Rett durante más de una década. El estudio busca biomarcadores que puedan predecir qué tipo de síntomas desarrollarán a medida que envejecen. Los biomarcadores son signos que pueden ayudar a diagnosticar o monitorear el progreso de una enfermedad.

Los científicos saben que la falta de una proteína MeCP2 que funcione correctamente interrumpe la función de las células cerebrales maduras, pero no saben exactamente cómo ocurre esto. Los investigadores están tratando de encontrar otros interruptores genéticos que operan de manera similar a la proteína MeCP2. Una vez que descubren cómo funciona la proteína y localizan interruptores similares, pueden idear terapias que pueden sustituir al interruptor que funciona mal.

Otro resultado podría implicar la manipulación de otras vías bioquímicas para compensar el mal funcionamiento del gen MECP2, previniendo así la progresión del trastorno. Los investigadores también están tratando de identificar otros genes que podrían estar involucrados en el síndrome de Rett. Algunos estudios han ayudado a reducir la búsqueda de estos genes, pero todavía se desconoce mucho acerca de cómo estos genes pueden causar o contribuir al síndrome de Rett.

Se puede encontrar más información sobre la investigación del síndrome de Rett apoyada por el NINDS y otros Institutos y Centros de los Institutos y Centros de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH RePORTER, por sus siglas en inglés), una base de datos en la que se pueden realizar búsquedas sobre proyectos de investigación actuales y pasados apoyados por los NIH y otras agencias federales. RePORTER también incluye enlaces a publicaciones y recursos de estos proyectos.

¿Dónde puedo obtener más información?

Para más información sobre trastornos neurológicos o programas de investigación financiados por el NINDS, comuníquese con la Red de Información y Recursos Cerebrales del Instituto (BRAIN) en:

BRAIN

P.O. Box 5801
Bethesda, MD 20824
800-352-9424
www.ninds.nih.gov

Se puede también obtener información de las siguientes organizaciones:

International Rett Syndrome Foundation/ Rettsyndrome.org

4600 Devitt Drive
Cincinnati, OH 45246
513-874-1298
800-818-7388
www.rettsyndrome.org

Rett Syndrome Research Trust

67 Under Cliff Road
Trumbull, CT 06611
203-445-0041
www.rsrt.org

***Eunice Kennedy Shriver* National Institute
of Child Health and Human Development
(NICHD)**

National Institutes of Health, DHHS
31 Center Drive, Room 2A32
Bethesda, MD 20892-2425
301-496-5133
www.nichd.nih.gov

**Genetic and Rare Diseases Information
Center (GARD)****National Center for Advancing
Translational Sciences**

P.O. Box 8126
Gaithersburg, MD 20898-8126
301-251-4925
888-205-2311
<https://rarediseases.info.nih.gov>

National Institute of Mental Health (NIMH)

National Institutes of Health, DHHS
6001 Executive Boulevard, Room 8184
Bethesda, MD 20892-9663
301-443-4513
866-615-6464
www.nimh.nih.gov



National Institute of
Neurological Disorders
and Stroke

NIH . . . Turning Discovery Into Health

Preparado por:

Office of Communications and Public Liaison
National Institute of Neurological Disorders and Stroke
National Institutes of Health
Department of Health and Human Services
Bethesda, Maryland 20892-2540