

REPORTES DE CASO

doi:10.11144/Javeriana.umed57-1.rett

Síndrome de Rett con un manejo cuestionado

GUSTAVO ADOLFO GIRALDO OSPINA¹, EUGENIA ESPINOSA GARCÍA²

Cómo citar este artículo. Giraldo GA, Espinosa E. Síndrome de Rett con un manejo cuestionado. Univ Med. 2016;57(1):123-131. doi: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-1.Rett>

Resumen

El síndrome de Rett es un trastorno neurodegenerativo, caracterizado por una evolución normal inicial, con un cuadro clínico característico de neuroregresión, con una incidencia de 1:10.000 niñas. Es considerado una de las enfermedades genéticas más comunes de déficit cognitivo en las mujeres. Se presenta el caso de una niña de 4 años de edad con un cuadro clínico de regresión del desarrollo, movimientos estereotipados, compatible con síndrome de Rett, a la cual la madre como terapia le está administrando 2 gotas de aceite de marihuana. En la actualidad no hay estudios que recomienden el uso medicinal de la marihuana en el síndrome de Rett, pues el tratamiento es sintomático y de apoyo, y requiere un equipo de manejo interdisciplinario.

Palabras clave: síndrome de Rett, regresión, discapacidades del desarrollo, marihuana medicinal.

Title: Rett's Syndrome with Questioned Management

Abstract

Rett syndrome (RS) is a neurodegenerative disorder characterized by initial normal evolution, with clinical characteristic of neuroregresión, an incidence of 1: 10,000 in girls, this syndrome is considered one of the most common genetics diseases of cognitive impairment in women. We report the case of a girl of four years old with clinical

1 Médico residente de Genética Médica, Facultad de Medicina, Instituto de Genética, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

2 Médica neuropediatra, profesora titular, jefe del Programa de Neurología Infantil, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Recibido: 10/05/2015

Revisado: 13/05/2015

Aceptado: 03/06/2015

features of developmental regression, stereotyped movements, compatible with Rett syndrome, which her mother is giving 2 drops of oil of marijuana like therapy. At present there are no studies to recommend the medical use of marijuana in Rett syndrome; treatment is symptomatic and supportive, requiring an interdisciplinary group of management.

Key words: Rett's syndrome, regression, developmental disabilities, medical marijuana.

Introducción

El síndrome de Rett es un trastorno neurodegenerativo, caracterizado por una evolución normal inicial, con un cuadro característico de involución psicomotora. Ocurre en mujeres, con una incidencia de 1:10.000 niñas nacidas [1,2]. Cuando el diagnóstico se restringe al tipo clásico, su incidencia es de 1 por cada 15.000 nacimientos en mujeres vivas [3], por lo que se constituye en una de las causas genéticas más comunes de déficit cognitivo grave en mujeres. Este síndrome se caracteriza por un desarrollo aparentemente normal durante los primeros 6 a 18 meses de vida, seguido por la pérdida de habilidades motoras finas y gruesas, la merma en la capacidad de participar en la interacción social y el desarrollo de movimientos estereotipados de las manos. Existe una amplia variabilidad en la tasa de progresión y gravedad de la enfermedad [4]. Fue descrito por primera vez por Andreas Rett, en 1966, quien reportó casos de niñas que habían desarrollado regresión mental en edades tempranas de vida [5].

En la clínica se mencionaba que tenían un periodo prenatal y perinatal normal con un desarrollo normal durante los primeros 5 o 6 meses de vida. Inicialmente, se creyó que los rasgos reconocibles del síndrome de Rett aparecen después de los 6 meses; en estudios recientes se ha demostrado que, incluso en los primeros 6 meses de vida, bebés femeninas pueden mostrar anomalías conductuales sutiles [6,7].

Entre los 3 meses y los 3 años, hay reducción o pérdida de habilidades adquiridas, por ejemplo, función intencionada de las manos, habilidades de vocalización y comunicación. La característica distintiva del síndrome de Rett es la presencia de movimientos estereotipados intensos, a veces continuos de las manos, llamado *lavado de manos*, que se presentan después de la pérdida de movimientos de la mano con propósito. Consisten en lavarse las manos, aplaudir, palmaditas u otros automatismos de las manos más extraños, en vigilia. Una característica destacada es que puede presentar ataxia troncal desigual o marcha atáxica, posturas distónicas de brazos y piernas, espasticidad, disfunción respiratoria, trastorno vasomotor periférico, escoliosis, retardo del crecimiento y alteraciones del electroencefalograma.

Se ha establecido que este síndrome se debe a mutaciones en el gen MECP2, localizado en el brazo largo del cromosoma

soma X en Xq28. Este gen codifica una proteína, la MeCP2, con función de silenciar otros genes, que deben dejar de actuar de forma sincronizada para regular el desarrollo del cerebro. La actuación de ciertos genes, fuera del tiempo que les corresponde, altera el desarrollo del cerebro [8,9]. La hipótesis propuesta para explicar el predominio de pacientes de sexo femenino es la letalidad embriológica o perinatal de la mutación en individuos del sexo masculino (homocigóticos para los genes del cromosoma X). No obstante, existen niños con mutaciones en el gen MECP2 que nacen y sobreviven durante un año o más tiempo. Además, no se observa una tasa superior de abortos espontáneos en madres de pacientes con síndrome de Rett, lo cual sería de esperar si hubiera letalidad embriológica [10,11].

El diagnóstico suele ser difícil, ya que comparte características con varias enfermedades psiquiátricas y degenerativas; debe sospecharse en pacientes del sexo femenino, con diagnóstico de parálisis cerebral infantil o retardo mental idiopático, al apoyarse en criterios establecidos internacionalmente. Entre los criterios necesarios, aun cuando no todos se dan, se encuentran:

1. Periodo pre y perinatal aparentemente normal.
2. Desarrollo psicomotor aparentemente normal hasta los 6 meses (entre 12 y 18 meses en ocasiones).

3. Perímetro craneal al nacimiento normal.
4. Retardo en el crecimiento cefálico entre los 6 meses y los 4 años.
5. Pérdida de la utilización voluntaria de las manos entre los 6 meses y los 5 años. Se acompaña de deterioro en la capacidad de comunicación y comportamiento social.
6. Ausencia de desarrollo del lenguaje o lenguaje muy rudimentario, y retraso psicomotor severo. Pérdida de balbuceos adquiridos/palabras aprendidas.
7. Estereotipias manuales de torsión/presión, golpeteo/palmoteo, frotamiento/lavado de manos, estirado de lengua/ensalivado, bruxismo.
8. Alteración de la marcha (apraxia) o no adquisición de la deambulación y apraxia/ataxia de tronco entre el año y los 4 años.
9. Apariencia de deficiencia mental obvia.
10. El diagnóstico de certeza se realiza entre los 2 y los 5 años.

Criterios de soporte:

1. Anomalías del ritmo respiratorio en vigilia.
2. Apneas periódicas en vigilia.
3. Hiperventilación intermitente.
4. Periodos de contener la respiración.
5. Emisión forzada de aire y saliva.

6. Distensión abdominal por deglución de grandes cantidades de aire.
7. Anomalías en el electroencefalograma. Actividad de base lenta con periodos rítmicos-intermitentes de 3-5 Hz. Descargas paroxísticas epileptiformes con crisis clínicas o sin estas.
8. Epilepsia: varios tipos de crisis.
9. Espasticidad: anomalías del tono muscular con atrofia muscular o distonías.
10. Trastornos vasomotores periféricos.
11. Cifosis/escoliosis neurogénica.
12. Retraso en el crecimiento (talla).
13. Pies pequeños hipotróficos y fríos.
14. Anomalías en el patrón de sueño del lactante, con mayor tiempo de sueño diurno.

Criterios de exclusión:

1. Retraso en el crecimiento intrauterino.
2. Signos clínicos de alguna enfermedad de depósito u organomegalia.
3. Atrofia del nervio óptico/retinopatías.
4. Tamaño pequeño del cráneo (microcefalia) congénita.
5. Enfermedad metabólica o enfermedad neurológica progresiva.
6. Enfermedad neurológica adquirida a raíz de una infección grave o traumatismo craneoencefálico severo o

evidencia de daño cerebral adquirido prenatalmente [12].

En cuanto al aspecto relativo al tratamiento, no existe cura para el síndrome de Rett. El tratamiento es sintomático y de apoyo, y requiere un esquema interdisciplinario. El manejo debe incluir apoyo psicosocial a las familias, un plan de educación apropiada y evaluación de los recursos disponibles en la comunidad. Dentro de los tratamientos farmacológicos se han incluido la L-carnitina, que puede conducir a una mejora en el bienestar y calidad de vida del paciente [13-15]; magnesio, para reducir los episodios de hiperventilación [16], y melatonina, para mejorar la disfunción del sueño [17]. Es posible disminuir los movimientos repetitivos de la mano sin propósito mediante diversos sistemas de retención de los brazos, como férulas suaves de codo, que en ocasiones son útiles en la formación específica de habilidades manuales como la alimentación propia. Estos métodos permiten disminuir la agitación [18].

Los pacientes tienen mayor riesgo de arritmias potencialmente mortales asociadas con QT prolongado, por lo cual se recomienda evitar fármacos que incluyan agentes procinéticos (cisaprida), antipsicóticos (tioridazina), antidepresivos tricíclicos (imipramina), antiarrítmicos (amiodarona), agentes anestésicos (tiopental y succinilcolina) y antibióticos (eritromicina y ketoconazol) [19].

Caso clínico

El caso clínico corresponde a una niña, producto de un segundo embarazo, de padres no consanguíneos, cuya madre contaba con 19 años de edad y a quien en los controles prenatales se le detectó preeclampsia en el tercer trimestre, sin otras complicaciones. La madre tuvo un parto eutócico a término. El peso de la bebé fue de 3210 gramos con una talla de 51 centímetros, sin patología neonatal alguna. A los 18 meses de edad, la niña aún no caminaba, presentaba un cuadro febril asociado a episodio de pérdida del tono muscular, relajación de esfínteres y supradesviación de la mirada. Fue valorada y se reportó normalidad clínica y paraclínica.

Al egreso, inició terapias interdisciplinarias y logró marcha independiente a los 20 meses de edad. En ese momento presentó un nuevo cuadro febril asociado a convulsión, esta vez con regresión en el desarrollo, sobre todo del lenguaje. Se le inició manejo con levetiracetam, sin nuevas crisis. Sin embargo, comenzó a presentar movimientos estereotipados, de aleteo con las manos. La madre refiere que administraban 2 gotas de aceite de marihuana, iniciado desde el 28 de enero de 2015. En el entretanto, la niña recibe terapia física ocupacional y de lenguaje. Así, camina, sube y baja escaleras con apoyo, habla con bislabos y no construye frases.

Dentro de los antecedentes patológicos se refiere epilepsia focal, y los padres niegan antecedentes familiares de epilepsia. No hay retardo mental. En cuanto a su desarrollo psicomotor, se había evidenciado: sostén cefálico al mes, fue sedente a los 6 meses, gateo a los 18 meses, marcha a los 20 meses, lenguaje a los 12 meses. Actualmente solo pronuncia 6 palabras claras.

Se le realizó una videotelemedría de tres horas que mostró descargas epileptiformes provenientes del vértice parietal, sin clara lateralización. No se descartó alteración estructural en dicha región, por su alto potencial epileptogénico.

En una punción lumbar de una hospitalización previa, esta se encontró sin leucocitosis. Había proteínas menores de 10 y glucosa 47. Además, fueron negativos los análisis para látex y cultivo de LCR. El ácido láctico fue de 4 mmol/l (aumentado).

Entre los gases arteriales se detectó: pH(t): 7.397; PCO₂(t): 29,8 mm Hg; PO₂(t): 48 mm Hg; TCO₂: 19,2 mmol/l; HCO₃: 18,3 mmol/l; BEB: 5,4 mmol/l; BEECF: 6,7 mmol/l; SBC: 20,3 mmol/l; % SO₂C: 84,1%; O₂: 17,1 ml/dl; ácido láctico: 2,6 (elevación ligera, no significativa). Amonio, glucemia, cloro, sodio, potasio anion GAP: 13,7 meq/l (ligeramente aumentado).

En relación con los ácidos orgánicos, se observó una elevada excreción de metabolitos, derivada del medicamento que impide la correcta interpretación. Aminoácidos en el plasma y la orina: dinitrofenilhidrazina: positivo; nitroso-nafto: negativo. Nitroprusiato de sodio: negativo. Cloruro férrico: negativo. Cromatografía de AA en la orina: banda que migra a la altura de lisina-histidina y ornitina que migra a la altura del ácido glutámico-glutamina. Lactato y amonio de control, normales. Resonancia magnética cerebral, normal para la edad.

En el examen se encontró normocéfala, con frente amplia, pabellones auriculares normoimplantados, filtro profundo, labio superior en arco de cupido, cejas escasas, narinas antevertidas, paladar íntegro. Cuello normal, tórax simétrico, no soplos, no tirajes, murmullo vesicular simétrico, abdomen blando, depresible, no masas, no megalias. Genitales externos femeninos, infantiles. Extremidades: clinodactilia del quinto dedo bilateral. Hiperqueratosis palmar central en la mano izquierda, pliegue vertical profundo entre el primer y segundo dedos de los pies. Neurológico: con movimientos estereotipados tipo lavado de manos, con tendencia a llevar extremidades a la línea media, examen neurológico limitado por llanto de la paciente. Movimientos oculares simétricos no movimientos sacádicos, no oftalmoparesias, simetría facial, no lengüaje oral. Se observa de modo persis-

tente temblor fino axial, y apendicular, reflejos ++/++++ en las cuatro extremidades. Fuerza muscular 5/5. En la cuarta extremidad no hay nistagmos, no hay disimetría no hay parálisis supranuclear. Ataxia marcada.

Discusión

Un trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del desarrollo neurológico de base biológica, caracterizado por alteraciones en dos ámbitos principales: 1) déficit en la comunicación social e interacción social y 2) restricción de patrones repetitivos de comportamiento, intereses y actividades [20]. Dentro de estos trastornos se encuentra el síndrome de Rett, enfermedad rara que en la mayoría de los casos se presenta en niñas. Se manifiesta como un trastorno generalizado del desarrollo con un fenotipo conductual notable. Como se reporta en este caso, se ve la dificultad de realizar un diagnóstico clínico temprano, puesto que en este caso debutó como un episodio convulsivo; además, la niña presentó involución en el neurodesarrollo. Por este hallazgo se le solicitaron estudios metabólicos para descartar afectación metabólica, como causante de la enfermedad, lo cual fue descartado. Cuando empezó a presentar movimientos estereotipados de las manos, se pudo diagnosticar.

Antes no se contaba con algún parámetro bioquímico o estudio molecular

para realizar el diagnóstico, pero hace unos años se identificó el gen causante de esta enfermedad, el MCP2, que al secuenciarse confirma el síndrome en el 80% de las formas típicas y en el 40% de las formas atípicas. Con los estudios de delección y duplicación, se detecta el 8% de las formas típicas y el 3% de las formas atípicas [21]. En esta niña está pendiente la secuenciación del gen.

Llamó la atención en esta paciente que su madre le inició manejo con aceite de marihuana, con 2 gotas al día. Actualmente, en Colombia no hay una regulación del uso terapéutico de la marihuana y el porte de esta es punible; además, no hay evidencia de la utilidad del cannabidiol, no de la marihuana normal. En este compuesto, se ha visto una seguridad con una dosis de 200 a 300 miligramos diarios. Dada la escasez actual de datos, el cannabis no se puede recomendar de forma segura para el tratamiento de trastornos del desarrollo o del comportamiento en este momento. A lo sumo, algunos podrían considerar su uso como una terapia de última línea cuando todas las otras terapias convencionales han fracasado [22,23].

Como las políticas en relación con la marihuana están evolucionando y como la droga se hace más fácilmente disponible, es importante que los médicos reconozcan a largo plazo las consecuencias neuropsiquiátricas de uso regular. Aunque una campaña de

salud pública durante décadas ha mostrado los peligros del consumo de cigarrillos, movimientos similares para ilustrar los peligros del consumo de cannabis no han sido tan rigurosos o exitosos. Como resultado, la información precisa sobre el uso regular de cannabis sigue siendo poco difundida a los pacientes, a las familias y a los médicos. Además, existen pocos estudios que examinan especialmente los resultados psiquiátricos y neurocognitivos en niños y adolescentes con problemas de desarrollo o de comportamiento que están expuestos al cannabis, y esto sigue siendo un área crítica para el futuro estudio. Para llegar a la decisión de usar la marihuana con fines medicinales, todas las partes deben ser plenamente conscientes de los riesgos a largo plazo del uso habitual de cannabis, reconocer la falta de pruebas sobre su eficacia en condiciones de desarrollo y del comportamiento, e incorporar esta información en un cuidadoso análisis riesgo-beneficio [24].

Conclusión

El síndrome de Rett es una entidad de difícil diagnóstico, que se puede realizar hasta los 5 años de edad. Hoy en día no hay estudios que recomienden el uso medicinal de la marihuana en el síndrome de Rett, y en este caso en particular no hay indicación alguna para su empleo; además, son más los efectos adversos que podría tener.

Referencias

1. Leonard H, Bower C, English D. The prevalence and incidence of Rett syndrome in Australia. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1997;6 Suppl 1:8-10.
2. Laurvick CL, de Klerk N, Bower C, Christodoulou J, Ravine D, Ellaway C, Williamson S, Leonard H. Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *J Pediatr*. 2006;148:347-52.
3. Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron*. 2007;56(3):422-37.
4. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6(5):293-7.
5. Rett A. [On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood]. *Wien Med Wochenschr*. 1966;116(37):723-6.
6. Einspieler C, Kerr AM, Prechtel HF. Is the early development of girls with Rett disorder really normal? *Pediatr Res*. 2005;57(5 Pt 1):696-700.
7. Einspieler C, Kerr AM, Prechtel HF. Abnormal general movements in girls with Rett disorder: the first four months of life. *Brain Dev*. 2005;27 Suppl 1:S8-S13.
8. Wan M, Lee SS, Zhang X, et al. Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1520-9.
9. Orrico A, Lam C, Galli L, et al. MECP2 mutation in male patients with non-specific X-linked mental retardation. *FEBS Lett*. 2000;481:285-8.
10. Clayton-Smith J, Watson P, Ramsden S, Black GC. Somatic mutation in MECP2 as a non-fatal neurodevelopmental disorder in males. *Lancet*. 2000;356:830-2.
11. Orrico A, Lam C, Galli L, et al. MECP2 mutation in male patients with non-specific X-linked mental retardation. *FEBS Lett*. 2000;481:285-8.
12. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol*. 2010;68:944-50.
13. Plioplys AV, Kasnicka I. L-carnitine as a treatment for Rett syndrome. *South Med J*. 1993;86:1411-12.
14. Ellaway C, Williams K, Leonard H, Higgins G, Wilcken B, Christodoulou J. Rett syndrome: randomized controlled trial of L-carnitine. *J Child Neurol*. 1999;14:162-7.
15. Ellaway CJ, Peat J, Williams K, Leonard H, Christodoulou J. Medium-term open label trial of L-carnitine in Rett syndrome. *Brain Dev*. 2001;23(suppl 1):S85-9.
16. Egger J, Hofacker N, Schiel W, Holthausen H. Magnesium for hyperventilation in Rett's syndrome. *Lancet*. 1992;340:621-2.
17. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40:186-92.
18. Budden SS. Management of Rett syndrome: a ten year experience. *Neuropediatr*. 1995;26:75-7.
19. Sekul EA, Moak JP, Schultz RJ, Glaze DG, Dunn JK and Percy AK. Electrocardiographic findings in Rett syndrome: an

- explanation for sudden death. *J Pediatr*. 1994;125:80-2.
20. American Psychiatric Association. Autism spectrum disorder. En: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. p. 50.
 21. Christodoulou J, Ho G. MECP2-related disorders. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2001 [citado 2012 Jun 28]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1497/>
 22. Bostwick JM, Reisfield GM, DuPont RL. Clinical decisions: medicinal use of marijuana. *N Engl J Med*. 2013;368:866-8.
 23. Turcotte D, Le Dorze JA, Esfahani F, et al. Examining the roles of cannabinoids in pain and other therapeutic indications: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:17-31.
 24. Hadland SE, Knight JR, Harris SK. Medical marijuana: review of the science and implications for developmental-behavioral pediatric practice. *J Dev Behav Pediatr*. 2015;36(2):115-23.

Correspondencia

Gustavo Adolfo Giraldo Ospina
 Instituto de Genética Humana
 Facultad de Medicina
 Pontificia Universidad Javeriana
 Carrera 7 # 40-62, edificio 32
gustavo.giraldo@javeriana.edu.co
