

## Síndrome de RETT. Hallazgo del gen MECP2 como marcador genético

M. Pineda\*, J. Armstrong\*\*, E. Monros\*\*

Servei de Neuropediatria, Genètica, Unitat Integrada.  
H. Clínic Sant Joan de Déu, Barcelona.

Correspondencia:

Dra. M. Pineda, Dra E. Monros  
Servei de Neuropediatria y de Genètica.  
Hospital de Sant Joan de Déu  
Passeig de Sant Joan de Déu n°2. 08950 Esplugues  
Tf: 34-93-2804000  
Fax: 34-93-2033959  
e-mail: pineda@hsjdbcn.org  
e-mail: emonros@hsjdbcn.org

### Originales

El Síndrome de Rett fue descrito inicialmente por Andreas Rett en 1966, presentándose posteriormente en 1982 su descripción clínica detallada en la reunión de la Federación Europea de Neuropediatria celebrada en Norwicherhout, y posterior publicación en la literatura médica de lengua inglesa en 1983, como un síndrome progresivo de autismo, demencia, pérdida de la utilización de las manos y aparición de estereotipias de lavado de manos<sup>1</sup>.

El S. de Rett tiene unas características clínicas bien definidas desde 1988<sup>2</sup>, conociéndose formas típicas y atípicas de este síndrome. Hasta hace pocos meses el diagnóstico se basaba en los siguientes criterios clínicos. En la **forma típica** son niñas con un periodo prenatal y perinatal aparentemente normal, que presentan un desarrollo psicomotor normal hasta los 6-18 meses de vida y luego inician una regresión de las habilidades adquiridas: pierden la utilización voluntaria de las manos entre los 6 meses y los 3 años. Pierden el balbuceo, la jerga, los monosílabos, no llegan a desarrollar lenguaje oral, desaparece la comunicación y el contacto social. Aparecen las típicas estereotipias manuales en forma de lavado de manos, ensalivación, golpeteo, tan característico de este síndrome. Se acompaña de una deambulación apráxica/atáxica que se instaura entre el 1º y 4º año de desarrollo motor. El perímetro craneal es normal al nacer y posteriormente se estanca entre los tres meses y los cuatro años de edad, evolucionando hacia una microcefalia adquirida y se instaura un retraso mental grave. Todo este conjunto de síntomas que van apareciendo durante los

primeros años del desarrollo de estas niñas, implicaba que la confirmación del diagnóstico clínico no se pudiera realizar hasta alcanzar todos los criterios entre los 3 a 5 años de edad.

Existen además unos criterios de soporte diagnóstico que aparecen en el transcurso de esta enfermedad, como son las alteraciones respiratorias de hiperventilación, apneas, espasmos del sollozo, aerofagia y crisis de terror nocturno. La presencia de trastornos vasomotores periféricos con pies hipotróficos, fríos y la aparición de atrofiaciones musculares distales. Algunas de ellas pueden presentar escoliosis de origen neurógeno, y también retraso en el crecimiento de su talla. La presencia de anomalías EEG con lentificación de su actividad de base, reducción de las fases REM de sueño, descargas paroxísticas y desarrollándose crisis epilépticas en un 50% de estas pacientes.

Las formas atípicas descritas en la literatura son la **forma congénita** de inicio precoz, que se presenta con retraso psicomotor desde el nacimiento, sin periodo de normalidad. Su desarrollo psicomotor es patológico siempre y las pocas adquisiciones las pierden. Su diagnóstico es difícil hasta adquirir el fenotipo típico de Rett.

La **forma con epilepsia precoz**, tiene su inicio entre los 2º y 8º mes de vida con síndrome de West o bien con epilepsia parcial o generalizada rebelde a los fármacos antiepilépticos, el patrón del electroencefalograma intercrítico siempre es patológico. Es una forma de evolución muy severa.

La **forma frustré** constituye el 15% de las formas atípicas. Presentan un desarrollo normal con regresión entre el 1º y 3º año de vida. Estas niñas conservan parcialmente el uso de las manos y las estereotipias son atípicas o ausentes, con poca o nula detención del perímetro craneal. Se puede realizar el diagnóstico clínico definitivo a partir de los 10 - 13 años de edad.

En la **forma con lenguaje conservado**, las niñas conservan la utilización de algunas palabras o frases cortas, que en aisladas ocasiones pueden ser propositivas, pero se pueden pasar meses y años sin repetir las. Nunca llegan a desarrollar un lenguaje oral. La mayoría de ellas muestran una ausencia de juego espontáneo. En esta variante presentan menos crisis de epilepsia y la microcefalia adquirida es menor. Habitualmente un 40% son diagnosticadas de Autismo y el otro 40% de retraso mental con rasgos autistas.

La **forma de regresión tardía en la infancia** son niñas con retraso mental inespecífico y con un coeficiente intelectual inferior a 50, que inician la regresión entre los 10-15 años de edad y adquieren el fenotipo de Rett durante o después de la pubertad, entre los 16-20 años.

Durante años, estos criterios nos habían llevado a alcanzar un diagnóstico en las pacientes con forma típica cuando se cumplían todos los criterios clínicos de diagnóstico, pero en algunas ocasiones, especialmente en las formas atípicas, el diagnóstico se hacía muy difícil al no existir ningún marcador genético ni bioquímico.

En España se conoce la existencia de unas 240 pacientes afectas de S. de Rett<sup>3</sup> aunque se sospecha que este número debe ser mucho mayor ya que los estudios epidemiológicos del S. de Rett realizados en diferentes países nos dan una prevalencia entre 1/12.000 (0,65/10.000) a 1/15.000 (0,41/10.000) de niñas afectas de este trastorno de desarrollo<sup>4</sup>.

Desde hace años, diferentes grupos de genetistas han estado trabajando con un pequeño grupo de familias con más de una hija afecta de S. de Rett para encontrar el gen responsable de la enfermedad. Se suponía que el gen debía estar en el cromosoma X y que la mutación debía ser letal en varones: las mujeres, al tener dos cromosomas X, podían sobrevivir gracias a la existencia de un cromosoma normal; mientras que los varones (XY) fallecían en fases tempranas del desarrollo embrionario por falta de una copia normal del gen. Después de varios años de investigación lograron acotar la región Xq28 como región candidata.

Esta región contiene varios centenares de genes, todos los cuales debían ser investigados individualmente, a la búsqueda de alteraciones en las pacientes que no existieran en individuos normales (E. Hoffman, S. Naidu en Baltimore).

La Dra. R. Amir y cols. del Baylor College de Houston, descubrieron hace pocos meses, que el 60% de las pacientes con S. de Rett presentaban mutaciones en la región codificante del gen **MECP2 (Xq28)**<sup>5</sup>. El 40% de mutaciones restantes pueden estar en otras regiones del mismo gen, aunque no se puede descartar que haya otros genes implicados en la patología.

Se ha confirmado que las mutaciones son "de novo" (esto quiere decir que cada familia tendrá una mutación nueva, no presente en los progenitores). Son mutaciones dominantes ligadas al cromosoma X, letales en los varones (o bien no llegan a nacer o mueren al poco tiempo de graves encefalopatías). Este gen está sometido al fenómeno de lyonización o inactivación del cromosoma X, lo cual significa que tan solo un cromosoma X de la niña manifiesta expresión génica mientras el otro cromosoma X queda inactivado o silenciado (no actúa). Como esta inactivación es arbitraria, muchas células de las pacientes tendrán activo el cromosoma X que porta la copia funcional de MECP2, lo cual les permite la supervivencia y ser un lactante con un desarrollo normal durante un tiempo, hasta que aparece la gran explosión de todos los síntomas (a diferencia de los varones, que no son compatibles con la vida por no tener ninguna copia del gen normal). La gravedad de la enfermedad en las afectadas se supone que depende del porcentaje de células que tengan activo el gen MECP2 mutado.

Este gen codifica para una **proteína llamada MECP2**. Su función es regular (inhibir) la expresión de otros genes y se sabe que tiene un papel fundamental durante la organogénesis. El gen se expresa de forma ubicua en todos los tejidos, pero es mucho más abundante en cerebro especialmente durante el desarrollo fetal y neonatal. Su expresión a lo largo del desarrollo embrionario y en los distintos tejidos está finamente regulada. Las mutaciones halladas en el gen hacen que la proteína no sea funcional. Se hipotetiza que la función de MECP2 puede ser llevada a cabo por otras proteínas reguladoras en la mayoría de tejidos pero no en cerebro, por lo que las mutaciones afectarían principalmente al sistema nervioso central. Se desconoce en el

momento actual el mecanismo patogénico de esta proteína y cuáles son los genes sobre los que actúa. Lo que sabemos es que forma parte de la familia de proteínas de unión al ADN metilado. Mutaciones en otras proteínas con las que MECP2 interactúa o en genes relacionados, podrían ser causantes de algunos casos de S. de Rett o de otras encefalopatías neonatales severas, retrasos mentales severos de causa desconocida con rasgos psicóticos y autistas.

Por todo ello ha sido de vital importancia el descubrimiento del gen MECP2 como marcador genético, pero el camino hasta llegar a conocer totalmente su mecanismo patogénico, sobre qué otros genes actúa, poder realizar las correlaciones fenotipo-genotipo y aplicar un tratamiento que pueda detener el progreso de esta enfermedad, aun es largo. Los científicos están empezando a crear un ratón modelo de S. Rett para poder estudiar la progresión de la enfermedad desde sus primeros estadios y conocer el mecanismo de cómo se va instaurando la enfermedad, con el fin de poder alcanzar un tratamiento futuro.

En nuestro Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona tenemos concedida una beca de investigación para el estudio genético molecular del S. de Rett. Los

resultados obtenidos hasta el momento parecen apoyar nuestra hipótesis de que la mayoría de mutaciones del gen MECP2 proceden del cromosoma X heredado del padre, tras analizar el patrón de inactivación y el sesgo del cromosoma X en 31 de nuestras pacientes. El estudio de mutaciones del gen MECP2 en estas 31 familias con S. de Rett nos ha permitido confirmar el diagnóstico en 19 pacientes (61%), confirmar el origen "de novo" de la mutación y analizar hermanas sanas para descartar que no sean portadoras asintomáticas. Hemos realizado también tres diagnósticos prenatales. La cifra actual de familias en estudio asciende a 97, procedentes de toda España.

El hallazgo del gen MECP2 como responsable del S. de Rett ha sido de gran relevancia. El S. de Rett es la primera enfermedad descrita causada por mutaciones en un gen regulador de la expresión de otros genes durante el desarrollo, con mecanismos mutacionales epigenéticos.

Agradecimientos a la subvención concedida por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 99/0235), a las Asociaciones Valenciana y Catalana de Síndrome de Rett por su apoyo, y a las pacientes y familiares por su entusiasta colaboración. Judith Armstrong es becaria del proyecto FIS 99/0235.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Annals of Neurology*. 1983; 14: 471-479.
2. The Rett Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Annals Neurology*. 1988; 23: 425-428.
3. M. Pineda, A. Aracil, M. Espada, E. Cobo, et al. Síndrome de Rett en la población española. *Revista Española Neurología*. 1999; 28 (161)145-149.
4. Hagberg B. Rett syndrome: Swedish approach to analysis of prevalence and cause. *Brain Develop*. 1985; 7: 277-280.
5. Amir RE, Van der Veyber IB, Wan M, Tran CQ, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics* 1999, 23;185-188.