



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**PREVALENCIA Y HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS DE LA ESCOLIOSIS  
EN EL SÍNDROME DE RETT DE PACIENTES EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DRA. ANDREA MILLE FRAGOSO**

TUTOR:

DRA. VIOLETA CAROLINA MEDINA CRESPO  
DR. OSCAR DANIEL ISUNZA ALONSO

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILLA  
FIS. MAT. FERNANDO S. GALVÁN CASTILLO





Universidad Nacional  
Autónoma de México



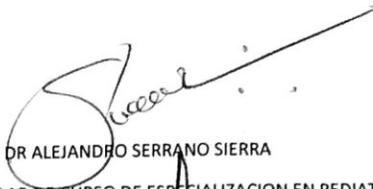
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

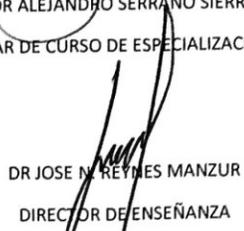
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

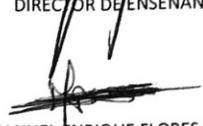
PREVALENCIA Y HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS DE LA ESCOLIOSIS EN EL SÍNDROME DE RETT DE  
PACIENTES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



DR ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRÍA



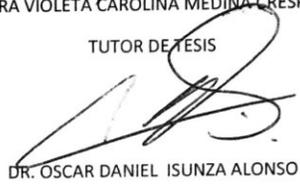
DR JOSE M. REYES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA VIOLETA CAROLINA MEDINA CRESPO  
TUTOR DE TESIS

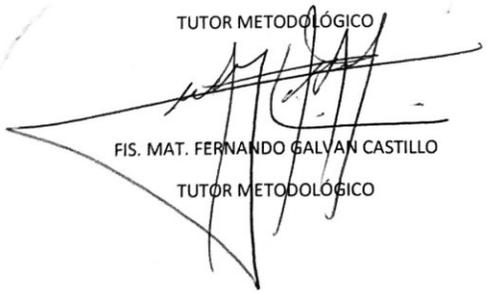


DR. OSCAR DANIEL ISUNZA ALONSO  
CO-TUTOR DE TESIS



DRA PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

TUTOR METODOLÓGICO



FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO

TUTOR METODOLÓGICO

## ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	2
Antecedentes.....	2
Justificación.....	11
Objetivo general.....	12
MARCO METODOLÓGICO.....	12
Clasificación de la investigación.....	12
Criterios de selección.....	13
Variables .....	13
ETICA .....	15
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS.....	21
Recolección de datos .....	21

## TÍTULO

### PREVALENCIA Y HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS DE LA ESCOLIOSIS EN EL SÍNDROME DE RETT DE PACIENTES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## AUTORES

Dra. Andrea Mille Fragoso. Tesista para obtener la Especialidad en Pediatría.

Dra. Violeta Carolina Medina Crespo. Médico Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Tutor de Tesis.

Dr. Oscar Daniel Isunza Alonso. Médico Adscrito al Servicio de Ortopedia Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Cotutor de Tesis

## I. ANTECEDENTES

### Definición.

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno del neurodesarrollo de origen genético que afecta al sistema nervioso central, periférico y autónomo. Es causa significativa de discapacidad de mujeres a nivel mundial. Se caracteriza por alteración de las funciones mentales, motoras y conductuales y en su forma típica se presenta con movimientos repetitivos y estereotipados de las manos sobre la línea media. **(1)**

### Historia.

En 1966 lo describió por primera vez el Dr. Andreas Rett en Viena como: “enfermedad que se caracteriza por una desaceleración global del desarrollo psicomotor y una pérdida de las adquisiciones cognitivas adquiridas, que ocurre sólo en niñas después de 6 a 18 meses de desarrollo aparentemente normal”. **(2)**

En 1982 se expusieron sus características clínico-evolutivas ante la reunión de la Federación Europea de Neuropediatría en Norwirherhout (Holanda), siendo publicado en 1983 por el Dr. B. Hagberg, momento en donde dicha entidad adoptó el nombre de síndrome de Rett. Durante la Segunda Conferencia Internacional sobre el Síndrome de Rett en 1984 se establecen los primeros criterios diagnósticos. **(3)**

Los criterios diagnósticos fueron señalados en 1988 **(4)** y después fueron revisados en el año 2001 en la reunión llevada a cabo por la European Paediatric Neurology Society en Baden, Alemania **(5)** Durante esta reunión se definieron de igual manera los criterios de las variantes fenotípicas. En el 2010, J Neul y cols publicaron con la ayuda de expertos mundiales los Criterios y la Nomenclatura actualmente utilizada. Durante este consenso también se describieron los criterios diagnósticos para los casos atípicos y las características necesarias para tres variantes atípicas. **(6)**

En 1999 se describió la mutación genética más frecuente relacionada al SR, la cual es dominante ligada al X y se encuentra localizada en el gen metilo-citocina de enlace 2 (*MECP2*), su presentación es principalmente esporádica. **(1)** La recurrencia familiar del Síndrome de Rett representa apenas 1% del total de los casos reportados.

Los varones con SR generalmente son producto de aborto y, los que sobreviven, cursan con una encefalopatía letal durante la infancia; otros casos más raros en pacientes masculinos se presentan porque tienen un cariotipo total o parcial de síndrome de Klinefelter 47XYY o un cariotipo normal 46 XY como mosaico somático.

La nominación internacional del SR es **RTT** y se clasifica en OMIM como: 312750, en ICD-10: F84.2, y en sDB:29908.

### **Epidemiología.**

La prevalencia del síndrome de Rett varía de acuerdo al país donde se realizan los estudios epidemiológicos. En Estados Unidos la frecuencia es de 1/12.000 (0.65/10.000) a 1/15.000 (0.41/10.000). En Australia la prevalencia puntual es de 8.6/100,000 mujeres de los 5 a los 18 años. **(7)** En el continente europeo se refiere que el 6-8% de la población padece algún tipo de enfermedad considerada como *rara* (EORD 2009). Fehr y colaboradores presentaron estudios epidemiológicos en Australia **(7)** demostrando un incremento de la prevalencia puntual debido al mayor índice de diagnóstico temprano y discutieron la importancia de no seguir considerando al síndrome de Rett como una enfermedad rara, no solo por su diagnóstico precoz, sino también por la repercusión familiar, social y sobre los sistemas de salud. En 1994 se realizó un estudio sobre síndrome demencial (99 casos) en un grupo etario de 1 mes a 18 años en el Instituto Nacional de Pediatría, detectando al síndrome de Rett como la principal causa de demencia infantil. **(8)**

### **Fisiopatología**

La mayoría de los casos con SR (95%) se originan por mutaciones en el gen *MECP2* localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28) que codifica para una proteína silenciadora y activadora de dicho gen. Esta mutación de novo proviene de la línea germinal paterna.

La proteína MeCP2 codificada por el gen *MECP2* interacciona con una proteína co-represora (Sin3A) y con la desacetilasa de histonas (HDAC) regulando la transcripción mediante la compactación de la cromatina. **(9)** Además, ejerce su acción silenciando la transcripción al unirse a los dinucleótidos CpG en las regiones promotoras del gen *MECP2*. Este silenciamiento mediante una metilación operativa repercute en diversos procesos celulares entre los que se encuentran: la inactivación aleatoria de un cromosoma X en el sexo femenino, la regulación de la transcripción y otros procesos.

Se han identificado más de 225 mutaciones en el gen *MECP2*, la gran mayoría presentan cambios de un único nucleótido, entre las mutaciones específicas, las deleciones o inserciones a pequeña escala representan el 60% de las mismas. **(1)**

Las *mutaciones missense*, también llamadas con sentido equivocado son mutaciones leves, las pacientes que las padecen habitualmente tienen un síndrome menos severo, pudiendo presentar un mayor perímetro craneal y mejor desarrollo del lenguaje <sup>(13,14)</sup>. Una mutación menor que no produce síntomas en mujeres puede producir retraso mental en varones y mujeres sin fenotipo de SR. **(9)**

Las *mutaciones nonsense*, también llamadas sin sentido son mutaciones graves, el 50% de los casos tienen dificultades respiratorias y se manifiestan con formas graves de la enfermedad. **(9)**

Estudios neuropatológicos han demostrado disminución del volumen cerebral por un bajo proceso dendrítico y de sinaptogénesis especialmente en la región frontal, lo que explica las apraxias motoras manuales, las alteraciones del lenguaje y de la marcha, así como la persistencia de otros signos frontales (búsqueda, prensión, reflejo palmomentoniano) en estas pacientes.

### **Cuadro clínico**

En la actualidad al SR se le considera una afección multisistémica debido a que se presentan alteraciones en diversos órganos del cuerpo además del Sistema Nervioso.

Las manifestaciones incluyen trastornos paroxísticos epilépticos y no epilépticos, especialmente relacionados con disritmias respiratorias. Entre los sistemas y órganos afectados diferentes al sistema nervioso central se encuentran alteraciones en la motilidad gástro-intestinal, del ritmo cardiaco y del metabolismo óseo. La escoliosis es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas al síndrome de Rett. **(10)**

### Historia natural de la enfermedad

Existen Cuatro Fases o Etapas Evolutivas:

#### **Primera Fase: Aparente normalidad clínica**

Está presente durante los primeros 6 a 12 meses de vida y se observa un neurodesarrollo dentro del límite inferior de la normalidad. Durante esta fase se puede observar cierta asimetría en los movimientos faciales, alteración en el patrón del sueño y dificultad para gatear. En muchas niñas se puede observar la desaceleración del incremento del perímetro cefálico. Durante la exploración neurológica se evidencia hipotonía inicial, probablemente y en parte a disfunción serotoninérgica.

### **Segunda Fase: Regresión**

Ocurre entre los 12 - 18 y hasta los 24 meses de vida, y se evidencia una pérdida de la habilidad manual del lenguaje y del interés social instaurándose una incapacidad motriz. Aparecen movimientos estereotipados de las manos “de lavado y salivación” así como movimientos recurrentes que consisten en llevar la mano hacia la boca o palmadas las cuales pueden comenzar a partir de los 12 meses. Dichos movimientos aumentan en situaciones de estrés o aburrimiento pudiendo controlarse en ocasiones con maniobras de distracción, sin embargo, en la mayoría de los casos llegan a ser **incapacitantes** y causan lesiones en las manos. Existen formas atípicas donde dichos movimientos aparecen hasta el final de la primera década de vida. Durante esta fase también se pierde el lenguaje verbal y se instaura un déficit cognitivo mayor al que realmente tienen, el cual parecerá más evidente con el paso del tiempo. **(11)**

### **Tercera Fase: Estabilización**

Periodo que aparece al finalizar la segunda fase la cual varía de días a meses. En la fase de estabilización ya no hay pérdida de habilidades y se observa una mejoría en las capacidades sociales. En esta fase una mirada intensa y expresiva es muy característica y les ayuda a comunicarse. Durante esta etapa puede haber recuperación parcial de la motricidad y del lenguaje, pero a su vez inician otras complicaciones.

### **Cuarta Fase: Declive**

En esta fase se observa un deterioro rápido principalmente de tipo motor con aumento de la espasticidad, deformidad de la caja torácica y cambios en el estado de humor ya que a pesar del deterioro motor grave, se puede encontrar mayor “autoconsciencia” de su discapacidad lo cual provoca depresión y conlleva muchas veces a falta de interés del medio. Nuevamente, como se mencionó con anterioridad, es difícil si no imposible, realizar una valoración neuropsicológica adecuada. **(11)**

### **Diagnóstico**

El diagnóstico del síndrome de Rett debe basarse en la clínica apoyado por los Criterios Diagnósticos y se recomienda complementarse con el estudio genético molecular.

## Diagnóstico Clínico

1. Actualmente los Criterios Diagnósticos se dividen en: Criterios Principales, Criterios de Exclusión y Criterios de Apoyo. Cabe destacar la importancia de considerar las anotaciones contenidas en los supra-índices referidos en los Criterios Diagnósticos. **(6)**

Para el diagnóstico del **síndrome de Rett típico** se requiere:

1. Un periodo de regresión seguido de un periodo de mejoría o estabilización.
2. Todos los Criterios Principales y todos los Criterios de Exclusión.
3. No se requieren los Criterios de Apoyo, aunque comúnmente se encuentran presentes.

Para el diagnóstico del **síndrome de Rett atípico o variante** se necesita:

1. Un periodo de regresión seguido de un periodo de mejoría o estabilización.
2. Al menos 2 de los 4 Criterios Principales.
3. Al menos 5 de los 11 Criterios de Apoyo.

### Cuatro Criterios Principales

1. Pérdida parcial o total de las habilidades manuales previamente adquiridas.
2. Pérdida parcial o total de las habilidades del habla previamente adquirido.
3. Pérdida de la habilidad para caminar ya sea por dispraxia o por ausencia de esa habilidad.
4. Movimientos estereotipados y automatizados de la mano.

### Dos Criterios de Exclusión

1. Daño cerebral secundario a trauma peri ó postnatal, enfermedad metabólica o infecciosa severa como causa del problema neurológico.
2. Desarrollo psicomotor anormal en los primeros 6 meses de vida.

### Once Criterios de Apoyo

1. Alteraciones respiratorias durante la vigilia
2. Bruxismo en vigilia
3. Anormalidades en el patrón del sueño
4. Tono muscular anormal
5. Alteraciones vasomotoras periféricas
6. Escoliosis / cifosis
7. Retraso en el crecimiento
8. Manos y pies pequeños y fríos

9. Risa / gritos inapropiados
10. Baja respuesta al dolor
11. Mirada comunicativa intensa “señalan con los ojos”

#### Diagnóstico de probable síndrome de Rett Atípico

Se define para los casos de pacientes menores de 5 años quienes han tenido un periodo de regresión y 2 o más Criterios Principales, aunque no reúnan los 5 de los 11 Criterios de Apoyo. Estos casos deben ser revalorados para su edad y de acuerdo con el diagnóstico.

#### Diagnóstico Molecular

1. La detección de la mutación se realiza por medio de la amplificación mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la subsiguiente secuenciación de los exones codificantes del *MECP2*. Sin embargo, este método no detecta deleciones a gran escala o reorganizaciones en el gen *MECP2*, las cuales son responsables del 10% de los falsos negativos en niñas con SR clásico, por lo que se realizan otros métodos diagnósticos como el análisis mediante Southern blot, PCR cuantitativa o amplificación mediante sonda dependiente de ligamiento múltiple (MLPA) <sup>(9)</sup>. El 90% de las mutaciones del gen *MECP2* se encuentran en el Exón 4, y 7% en el Exón 3. Por otro lado, la mayoría de las mutaciones (80%) se encuentran en los dominios MBD y TDR. El 48% de las mutaciones *sin sentido*, con ambos dominios incluyen: R168X, R255X, R270X, R294X. El 35% de las mutaciones con *sentido erróneo* del dominio MBD incluyen: R106W, R133C, T158M, R306C. Las deleciones pequeñas en los carboxilos terminales y deleciones grandes representan 13 a 30% de los casos. **(9, 2)**

#### Variantes

Durante el consenso del 2010, J. Neul y cols también se describieron los criterios diagnósticos para variantes atípicas específicas denominadas: Forma Congénita, Epilepsia de Hanefeld, Regresión Tardía y la variante con Lenguaje Conservado. **(6)**

## Tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento específico en el SR por lo que el objetivo es mejorar su calidad de vida.

Incorporar a la paciente a un programa de estimulación temprana ayuda a optimizar la motricidad amplia y el uso de las manos, así como la comunicación y la interacción con el medio. Al mismo tiempo, se puede prolongar el tiempo de ambulación autónoma y retrasar los problemas osteomusculares de espasticidad, retracción articular y osteoporosis.

## ESCOLIOSIS EN EL SÍNDROME DE RETT

### Frecuencia e identificación de variables de riesgo

La escoliosis es el problema ortopédico más común del SR y afecta la calidad de vida de las pacientes en forma considerable. Un estudio realizado en Inglaterra encontró que el 87% de las pacientes presentaron escoliosis antes de los 25 años, **(12)** con una curvatura que era mayor conforme avanzaba la edad. Así mismo se ha descrito que la escoliosis es más severa e incapacitante en pacientes que nunca han caminado **(13)**.

La presencia de escoliosis en el SR ocasiona deformidad torácica, incapacidad para la ambulación, estreñimiento y enfermedad pulmonar restrictiva, lo que disminuye la calidad de vida. **(14)**

La identificación de pacientes con mayor riesgo de desarrollar escoliosis depende del tipo de mutación y la localización de esta, así como de ciertas variables clínicas. En 2010 Percy y cols. describieron 586 pacientes con SR clásico y escoliosis. **(14)** El promedio de edad en esta serie fue de 10 años, 38% tuvieron menos de 5 años. La edad de 15 años con presencia de escoliosis contrastó ( $p=0.0001$ ) significativamente con la de 6 años de vida sin escoliosis. En mayores de 13 años se detectó 45% de escoliosis y a los 16 años 85% ya la presentaba. Los resultados de este trabajo se muestran en las tablas del 1 al 3.

La **Tabla 1** presenta la distribución de la mutación del gen *MECP2* y la frecuencia de escoliosis en 586 casos de síndrome de Rett clásico.

Algunos autores han descrito una asociación negativa con la mutación R294X y R306C<sup>(36)</sup> mientras que la mutación T158M ha reflejado una mayor frecuencia de aparición de escoliosis. **(14)**

La **Tabla 2** presenta las variables clínicas y su severidad estudiadas por Percy y cols. Es importante destacar que como la edad y el tipo de mutación podían confundir la relación de escoliosis con las variables clínicas, los investigadores de este trabajo realizaron un modelo de regresión logística múltiple. El modelo 1 se ajustó sólo a la edad y el modelo 2 se ajustó tanto al tipo de mutación como a la edad de las pacientes.

La **Tabla 3** describe las variables clínicas más significativas relacionadas con la escoliosis en el SR con el ajuste de regresión logística tanto para edad como para el tipo de mutación referidos en el artículo de Percy.

**Tabla 1.** Relación entre los tipos de mutación del gen *MECP2* y escoliosis **(14)**

DISTRIBUCION DE LA MUTACIÓN Y ESCOLIOSIS EN 589 PARTICIPANTES CON SINDROME DE RETT CLÁSICO						
MUTACIÓN <i>MECP2</i>	TOTAL		CON ESCOLIOSIS		SIN ESCOLIOSIS	
	N (%)	EDAD	N (%)	EDAD	N (%)	EDAD
R106W	20 (10)	13.7±13.0 (1.36)	10(50)	22.7±12.7 (5.36)	8(40)	2.9±1.2 (1.5)
R133C	22(4)	8.6±7.6(2.36)	7(32)	9.9±3.4(6.17)	15(68)	8.1±9(2.36)
T158M	70(12)	10.8±7.5(2.33)	39(56)	14.6±7(2.33)	26(37)	4.8±3.8(2.19)
R168X	63(11)	9.2±9.5(1.47)	31(49)	14.2±10.9(3.47)	29(46)	4±3.7(1.17)
R255X	61(10)	7.6±6.2(0.30)	28(46)	11±6.2(5.3)	30(49)	4.6±4.8(0.19)
R270X	34(6)	10.7±11.6(2.57)	19(56)	14.7±13.5(3.57)	12(35)	3.9±2.5(2.11)
R294X	37(6)	14.8±8.1(3.34)	15(41)	19.3±8(6.34)	21(57)	12±6.8(3.3)
R306C	41(7)	10±9.3(2.46)	12(29)	17.1±13.3(4.46)	25(61)	6.6±4.4(2.23)
DELECCIONES EN C TERMINAL	37(6)	11.2±9.4(2.44)	22(59)	13.3±9(3.44)	14(38)	8.5±9.8(2.38)
DELECCIONES GRANDES	50(9)	9.8±7.2(1.26)	29(58)	13.3±6.9(3.26)	18(36)	4.6±4.3(1.2)
OTRAS MUTACIONES	111(19)	9.8±8.3(2.31)	61(55)	13.7±7.6(2.33)	47(42)	4.8±6.4(0.44)
SIN MUTACIONES	31(5)	14.5±8.7(2.31)	14(45)	19.7±8(4.31)	13(42)	9.2±5.8(2.2)
>1 MUTACIÓN	9(2)	7.3±6.4(1.19)	5(56)	10.8±6.7(3.19)	4(44)	3±1.8(1.5)
TOTAL	286(100)	10.4±8.7(0.57)	292(50)	14.5±9(2.57)	262(45)	5.95±6(0.44)

**Tabla 2. Relación entre la escoliosis y las variables clínicas (14)**

RELACIÓN ENTRE ESCOIOSIS Y LOS PARÁMETROS CLÍNICOS					
PARÁMETRO CLÍNICO		ESCOIOSIS		MODELO 1*	MODELO 2*
		SI (N=292)	NO (N=262)		
SEVERIDAD CLINICA		26.5±7(9.43)	19.9±5.8(7.36)	1.20(1.15, 1.254)	1.19(1.14, 1.24)
EVALUACION MOTORA		55.9±12.9(27.89)	44.1±12.6(10.81)	1.07(1.05, 1.09)	1.06(1.05, 1.08)
IMC		-0.83±1.82(-7.0, 2.6)	-0.40±1.61(-5.4, 3.6)	0.93(0.83, 1.05)	0.91(0.81, 1.29)
SEDESTACIÓN	≤ 8MESES	141 (48%)	142 (54%)	Ref	Ref
	>8MESES, PERDIDA O NO ALCANZADO	151(52%)	120 (46%)	1.72(1.16, 2.56)	1.65(1.08, 2.53)
DEAMBULACIÓN	<18 MESES	55(19%)	81(31%)	Ref	Ref
	≥18 MESES, PERDIDA O NUNCA ALCANZADA	237(81%)	181(69%)	4.68 (2.72, 8.04)	3.76(2.11, 6.70)
CRISIS CONVULSIVAS	AUSENTES	160(55%)	198(76%)	Ref	Ref
	PRESENTES CUALQUIER TIPO	132(45%)	64(24%)	1.71(1.13, 2.60)	1.77(1.13, 2.75)
FRACTURAS	NO	255(87%)	246(94%)	Ref	
	SI	37(13%)	16 (6%)	1.27(0.62, 2.61)	1.47 (0.69, 3.12)
CONSTIPACIÓN	NO	32(11%)	82(31%)	Ref	Ref
	SI	260(89%)	180(69%)	2.92 (1.72, 4.95)	2.89 (1.67, 5.02)
VASOCONSTRICCIÓN PERIFÉRICA	NINGUNA	87(30%)	119(45%)	Ref	Ref
	ALGUNA	205(70%)	143(55%)	1.67 (1.11, 2.52)	1.56 (0.01, 2.40)
EDAD DE LA REGRESIÓN	>30 MESES	28(10%)	39(9%)	Ref	Ref
	18-30 MESES	121 (41%)	126(48%)	1.17(0.55, 2.48)	1.15 (0.51, 2.57)
	12 -18 MESES	111 (38%)	90(34%)	2.31 (1.07, 4.98)	1.98 (0.87, 4.50)
	6-12 MESES	22 (8%)	19 (7%)	1.91 (0.7, 5.21)	1.59 (0.55, 4.57)
	< 6 MESES	10 (10%)	4(2%)	3.09 (0.70, 13.72)	2.60 (0.52, 13.11)
CRECIMIENTO DE CABEZA	NINGUNO O MINIMO	60(21%)	65(25%)	Ref	Ref
	DESACELERACIÓN	232 (79%)	196 (75%)	1.80 (1.11, 2.92)	1.92 (1.14, 3.22)

\*Modelo 1, modelo de regresión logística para P (con escoliosis = 1) ajustado para la edad; modelo 2, modelo de regresión logística para P (con escoliosis = 1) ajustado a edad y tipo de mutación

**Tabla 3.** Parámetros clínicos más significativos relacionados con escoliosis y síndrome de Rett con el ajuste de regresión logística para edad y tipo de mutación **(14)**

PARÁMETROS CLÍNICOS			
PARÁMETRO CLÍNICO		OD (CI 95%)	P
DESARROLLO MOTOR		1.05(1.03, 1.07)	<0.0001
DEAMBULACION	ADQUIRIDA < 18 meses/ MARCHA APRAXICA	Ref	
	ADQUIRIDA ≥ 18 meses PERDIDA O NUNCA ADQUIRIDA	2.29 (1.24, 4.22)	0.0079
CONSTIPACIÓN	NO	Ref	
	SI	2.08(1.15, 3.76)	0.0153

OD=razón momios, CI= intervalo de confianza, P= significancia estadística

### Tratamiento de la escoliosis

La escoliosis en el SR puede tener una rápida evolución por lo que se debe detectar en forma temprana y manejar desde que se establece el diagnóstico. El tratamiento fisioterapéutico precoz e intensivo ha sido eficaz mediante diversas estrategias entre ellas, la utilización de corsé, ejercicios de equilibrio y rotaciones segmentarias con el objeto de corregir la movilidad global, mantener la amplitud de movimiento articular y prevenir o atenuar deformidades. Los estiramientos logran distribuir el peso sobre los miembros y tienen como meta mejorar los patrones de defensa anterior y lateral lo que favorece las habilidades motoras gruesas y finas. La cirugía de columna debe mejorar la anatomía y funcionalidad vertebral y está indicada en las curvas graves al alcanzarse una curvatura  $>40^\circ$  en el ángulo de Cobb, especialmente si hay afectación respiratoria. **(19)**

## II. JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Rett es una causa muy frecuente de discapacidad intelectual y motora en mujeres en todo el mundo, su sobrevida es cada vez mayor. La escoliosis es el problema ortopédico más prevalente en el síndrome de Rett y si se detectan tempranamente los factores de riesgo se podrían establecer estrategias para limitar o retrasar su severidad para evitar las complicaciones cardiorrespiratorias que pueden afectar la calidad de vida y la morbilidad de estas pacientes.

Los resultados de este estudio podrán ser comparados con los reportados en otras partes del mundo como Europa, Estados Unidos de Norteamérica y Australia.

Se contará por primera vez en el Instituto Nacional de Pediatría con una base de datos de las pacientes con síndrome de Rett que podrá ser usada como base para otros estudios.

### **III. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Describir la prevalencia y los hallazgos radiográficos de la escoliosis en el síndrome de Rett (SR) de pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría.

#### **Objetivos específicos**

1. Revisar los expedientes clínicos electrónicos para describir las características clínicas: el tipo y estadio evolutivo del SR con base en los Criterios Diagnósticos Internacionales.
2. Identificar los casos de SR que tuvieran por lo menos una placa de rayos X (RX) de columna vertebral para medir el ángulo de Cobb
3. Recopilar las mutaciones estudiadas en el Instituto Nacional de Pediatría y describir cuales estuvieron asociadas a escoliosis.
4. Identificar los parámetros clínicos de severidad en la escoliosis presente en el síndrome de Rett.

### **IV. MATERIAL Y MÉTODO**

#### **Tipo de estudio**

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo (revisión de casos).

#### **Población o muestra**

Se solicitaron al archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría (INP), los números de registro de los expedientes electrónicos (Código CIE-10, F84.2) con diagnóstico de síndrome de Rett (SR) en el periodo del 26 de diciembre de 2006 al 25 de abril de 2019

a) Criterios de Inclusión

1. Pacientes mayores de 30 días a 18 años de cualquier género.
2. Diagnóstico establecido de SR por los Servicios de Neurología pediátrica y Genética clínica del INP, con base en los Criterios Internacionales tanto para el tipo clásico y como atípico.
3. Escoliosis consignada en notas médicas durante su evolución
4. Contar con al menos un estudio radiográfico de columna vertebral en el sistema electrónico PACS que permitiera medir el ángulo de Cobb por médico especialista en Ortopedia pediátrica del INP.

b) Criterios de exclusión

Estudios radiográficos que no permitieran la medición correcta del ángulo de Cobb.

c) Criterios de eliminación

No aplica porque no es un estudio longitudinal.

**Variables**

a) Clasificación de Variables:

- Variable independiente:

Paciente con síndrome de Rett con y sin escoliosis

- Variable dependiente:

Características clínicas y genéticas asociadas al paciente con SR con y sin escoliosis

- Variables cuantitativas:

Edad de regresión

Edad de primer estudio radiográfico de columna vertebral

Edad de sedestación

Edad de deambulaci3n

- Variables cualitativas:

Estadio Evolutivo SR

I

II

III

IV

Grado de la escoliosis mediante el ángulo de Cobb

Leve de 10 - 24°

Moderada de 24 - 50°

Severa >50°.

Estado nutricional con base a: índice de masa corporal (IMC) de la Center for Disease Control CDC

Eutrófico

Desnutrición

Sobrepeso

Presencia o Ausencia de:

Sedestación autónoma

Deambulacion

Contracturas

Alteración de la deglución

Constipación

Epilepsia

### **Procedimientos**

Primera etapa:

Elaboración de Protocolo y hoja de recolección de datos.

Segunda etapa:

Recolección de datos del expediente clínico electrónico y expediente radiológico del PACS, medición del ángulo de Cobb.

Tercera etapa:

Se utilizó estadística descriptiva de los resultados para valorar la posible asociación entre variables.

## V. ETICA

Al ser un estudio retrospectivo de revisión histórica no presentó ningún tipo de conflicto ético.

## VI. RESULTADOS

El archivo clínico proporcionó 41 registros con el diagnóstico de SR, en 25 de ellos (60.9%) se pudo obtener información radiográfica de columna vertebral. Se excluyeron dos casos, uno debido a que la calidad del estudio radiológico no permitió la medición del ángulo de Cobb y el otro, porque las características clínicas y genéticas no fueron compatibles con el diagnóstico final de SR. Por lo que en total se reunieron 23 casos (N=23) para el actual estudio. Todos fueron del género femenino. La epilepsia se refirió en 20/23 pacientes (87%).

La regresión del desarrollo se registró en 19/23 casos, la paciente más pequeña fue de 6 meses y la mayor de 3 años de edad, con promedio de 1 año 6 meses, moda de 2 años (5 casos).

La edad promedio de la primera radiografía fue de 6 años 6 meses, con intervalo de 1 año 4 meses a 12 años.

La mayoría de los casos (19/22) correspondieron al SR clásico (83.3%), 2 pacientes fueron atípicos por retraso psicomotor temprano, en uno no se especificó el tipo.

La mayoría de las pacientes 12/20 (60%) se encontraban en el Estadio III, y sólo 5/20 (20%) en el Estadio IV. No se refirió ningún caso en Estadio I y II.

Se realizaron estudios moleculares en 11/23 casos (47.8%), todos relacionados al gen *MECP2*. Con escoliosis en 5/7 pacientes (71.4%). **Tabla 1.**

Se reportaron mutaciones que truncaron la proteína (mutación sin sentido) en 5 casos, de los cuales 3 presentaron escoliosis, una de ellas con mutación severa que se correlacionó con escoliosis de grado mayor.

El diagnóstico de escoliosis mediante el ángulo de Cobb ( $\geq 10$  grados) se detectó en 7/23 casos (29%). La gravedad de la escoliosis en la mayoría fue leve (5/7), moderada en 1/7 y severa en otra 1/7. El grado mínimo de escoliosis fue de 10 (2/7) y el más severo 69 grados. Es interesante señalar que de los 7 casos con escoliosis, 4 correspondieron al Estadio IV, uno en estadio III y en dos no se especificó.

La edad promedio de presencia de escoliosis fue de 7 años (intervalo: 4.1 - 12.0 años)

En cuanto a las variables clínicas asociadas a la escoliosis se encontraron los siguientes resultados:

1.-Desnutrición en 8/23 (34.7%), de los 8 casos con desnutrición, 4 (50%) tuvo escoliosis con severidad diversa: 10, 13, 25 y 69 grados respectivamente.

2.-En cuanto a la funcionalidad, la sedestación autónoma en esta serie estuvo presente en 20/23 niñas (87%), las pacientes con escoliosis 3/7 (42.8%) no la lograron. La deambulacion estuvo ausente en 10/23 casos (43.5%), la mayoría de las pacientes con escoliosis no caminaban 5/7 (71.4%).

3.-Las contracturas se presentaron en 39.1% (9/23) de esta serie y en 4/7 (57.1%) pacientes con escoliosis

4.-La alteración de la mecánica de deglución se presentó en 7/23 pacientes (30.4%) y 3/7 (42.8%) con escoliosis referían atragantamiento, 2 de éstas se alimentaban por sonda de gastrostomía.

5.-La constipación estuvo presente en 13/22 (59%) y predominó en los casos con escoliosis 5/7 (71.4%)

## VII. DISCUSIÓN

Desde 1983 Hagberg B y cols. reconocieron la presencia de escoliosis en el SR, la frecuencia referida posteriormente por diversos autores varió de 48 a 94% **(3)** Kerr y cols. reportaron escoliosis en 84% de pacientes en una serie 50 casos de SR clásico **(15)**. En México no se tienen registros de su frecuencia, en nuestra pequeña serie decidimos basarnos en el estudio radiográfico histórico para establecer el diagnóstico y severidad de la escoliosis y de esta manera la encontramos sólo un 29% de nuestra población, la mayoría de gravedad leve. Lo anterior probablemente se debe a que el promedio de edad de nuestras pacientes fue 6 años 6 meses que es menor al referido en la literatura ya que la mayor prevalencia de escoliosis incrementa con la adolescencia. Estas diferencias se relacionan probablemente con la edad de las pacientes estudiadas, ya que a menor edad se encuentra menor porcentaje de aparición de escoliosis, y esto, a su vez, se relaciona con el estadio o fase clínica evolutiva **(3)**. Lo anterior concuerda con nuestra serie ya que observamos que más de la mitad de las pacientes con escoliosis se encontraban en el estadio IV. Una de nuestras limitantes es que nuestro estudio no sea longitudinal, lo que también podría impactar en la frecuencia de escoliosis detectada por

lo que consideramos importante dar seguimiento a estas pacientes con la finalidad de valorar progresión de la escoliosis así como aparición de nuevos datos clínicos.

La presencia de escoliosis en niñas con síndrome de Rett se ha visto asociada con diversos factores tales como la habilidad para ambular o realizar sedestación de manera independiente al momento del diagnóstico (**14**). En nuestras pacientes con escoliosis la sedestación autónoma estuvo menos afectada (42.8%) que la deambulación (71.4%) como lo han referido Killian et al 2017 (**13**).

Otros factores relacionados con la escoliosis son la alimentación deficiente en nutrientes (**14**), el 50% de nuestras pacientes con SR y escoliosis tuvieron desnutrición de grado variable.

A pesar del número reducido de casos de nuestra serie observamos factores de riesgo de escoliosis, en orden de frecuencia: constipación, contracturas musculares y alteración en la mecánica de deglución, como lo describen Percy en el 2010 y Killian en el 2017. (**13, 14**)

Las mutaciones del gen MECP2 son las más frecuentes en el SR de tipo clásico hasta en 80% de los casos. Las mutaciones que con mayor frecuencia encontraron Percy y cols. en el 2004 relacionadas a escoliosis fueron en orden decreciente: R133C, R294X, R306C. La mutación R133C tuvo la más alta prevalencia de escoliosis asociada a parámetros clínicos: ausencia de marcha y constipación (**1**).

Sólo a 11 de nuestras pacientes de la población total (N=23) se les realizó el estudio molecular, cabe señalar que 5 de ellas presentaron mutaciones con proteína trunca. De los casos con escoliosis más de la mitad tuvo una mutación severa relacionada con la mayor severidad clínica y grado de escoliosis (65<sup>0</sup>). **Tabla 4**

Caracterización de Síndrome de Rett con escoliosis							
Estadio de la enfermedad	Ángulo de Cobb	Tipo de mutación	Constipación	Desnutrición	Deambula	Alteración en mecánica de	
1	III	10	c.473C>T p.Thr158Met	No	No	Si	No
2	IV B	10	Sin estudio	Si	Si	No	No
3	No especificado	13	c.916C>T p.Arg306Cys	No	Si	Si	No
4	IV B	17	c.502C>T p.Arg168*	Si	No	No	Si
5	IV A	18	Sin estudio	Si	No	No	Si
6	No especificado	25	c.502C>T p.Arg168*	Si	Si	No	No
7	IV B	69	c.364dup; p.(Val122Glyfs*14)	Si	Si	No	Si
			* Poteina trunca				

**Tabla 4.** Caracterización de Síndrome de Rett con escoliosis

Resulta interesante comentar que si bien las mutaciones de las pacientes con SR y escoliosis no fueron las mismas que las referidas por Percy y cols, sí encontramos también mayor asociación a los parámetros clínicos de ausencia de marcha y constipación.

## VIII. CONCLUSIONES

La escoliosis es una de las comorbilidades más frecuentemente asociadas al síndrome de Rett. En estudios publicados se observa una mayor frecuencia de aparición conforme la edad aumenta; sin embargo, en el presente trabajo no fue posible corroborar dicha información ya que no se cuenta con información disponible suficiente para realizar un seguimiento radiográfico de las pacientes debido a que el historial radiográfico previo al año 2009 fue depurado.

La incapacidad para la ambulación, así como para la sedestación independiente han mostrado una correlación directa con la aparición de escoliosis. Con los datos recolectados, a pesar de que no se cuenta con muestra suficiente para realizar un análisis estadístico, se observa mayor frecuencia de aparición de escoliosis entre pacientes con ausencia de estas habilidades. Durante la recolección de datos fue difícil encontrar información al respecto debido a que no se hace mención acerca de estas habilidades a lo largo de la evolución de las pacientes. Sería de utilidad el realizar un formato de nota de evolución de manera que se cuente información estandarizada en cada nota de tal manera que se facilite el seguimiento de los aspectos clínicos de esta entidad.

Para el adecuado conocimiento de esta enfermedad y sus comorbilidades es esencial el correcto uso del expediente electrónico, así como la realización de un protocolo de estudio a manera que se estandaricen los tiempos para valoración por las diferentes especialidades implicadas. De igual manera debe estandarizarse el tiempo para solicitar estudios complementarios como radiografías, entre otros. Del mismo modo, es importante solicitar a las autoridades del Instituto el resguardo de expedientes en medio físico o electrónico ya que debido a la pérdida de expedientes en físico se vio limitado el alcance de la presente revisión.

## IX. BIBLIOGRAFIA

1. Percy AK, Lane JB. Rett syndrome: clinical and molecular update. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 670-7
2. Percy AK Progress in Rett Syndrome: from Discovery to clinical trials. *Wien Med Wochenschr* (2016) 166:325-332
3. Hagberg B, 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;14:471-79.
4. Trevathan E and The Rett syndrome Diagnostic Working Group. Diagnostic criteria for Rett Syndrome. *Ann Neurol* 1988; 23: 425-8
5. 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: 293-7
6. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, et al. Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Ann Neurol*. 2010; 68:944-50
7. Fehr S., Bennington A., Nassar N., Downs J., Ronen GM. Trends in the diagnosis of Rett syndrome in Australia. *Pediatr Res* 2011;70:313-319
8. Medina Crespo Violeta. Síndrome Demencial en Niños. Evaluación Diagnóstica. Universidad Autónoma de México. Instituto Nacional de Pediatría. México D.F. 1994
9. Schanen C, Houwink EJ, Dorrani N, et al. Phenotypic manifestations of *MECP2* mutations in classical and atypical Rett syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 126A: 129-40
10. Downs J, Bergman A, Carter P, Anderson A, Palmer GM, Roye D, et al. Guidelines for management of scoliosis in Rett syndrome patients based on expert consensus and clinical evidence. *Spine*. 2009;34:E607-17
11. Naidu S, Murphy M, Moser HW, Rett A. Rett syndrome. Natural history in 70 cases. *American Journal of Medical Genetics*. 1986;24(SUPPL. 1):61-72.
12. Ager S, Fyfe S, Christodoulou J, et al. Predictors of Scoliosis in Rett Syndrome. *J Child Neurol* 2006;21: 809-813.
13. Killian JT, Lane JB, Lee H-S, Skinner SA, Kaufmann WE, Glaze DG, Neul JL, Percy AK, Scoliosis in Rett Syndrome: Progression, Comorbidities, and Predictors, *Pediatr Neurol* (2017)
14. Percy AK., HS Lee, J L. et al. Profiling Scoliosis in Rett Syndrome *Pediatr Res*. 2010; 67(4): 435–439
15. Kerr AM, Webb P, Prescott RJ, Milne Y. Results of surgery for scoliosis in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2003, 18: 703-8

## X. ANEXOS

### HOJA DE REOLECCIÓN DE DATOS

	EXPEDIENTE
	INICIALES
	FECHA DE NACIMIENTO
	SEXO
	AÑO PRIMERA NOTA ELECTRONICA
	AÑO DE INGRESO
	PESO
	TALLA
	P/T (PERC)
	IMC (PERC)
	AÑO DE DIAGNOSTICO
	CRISIS CONVULSIVAS
	EDAD DE REGRESION
	ESTUDIO MOLECULAR
	RESULTADO ESTRUDIO MOLECULAR
	TIPO DE MUTACION
	INGRESO POR NEUMONIA
	EDAD DE SEDESTACION
	EDAD DE MARCHA
	MOVILIDAD A LOS 10 MESES
	EDAD A LA PERDIDA DDE HABILIDADES DE COMUNICACION
	EDAD DE PERDIDA DE HABILIDADES MANUALES
	EDAD AL INICIO DE MOVIMIENTOS
	REHABILITACION
	AÑO INICIO REHABILITACION
	EQUINOTERAPIA
	AÑO INICIO EQUINOTERAPIA
	FECHA PRIMERA RADIOGRAFIA CON
	ANGULO DE COBB 1RA RADIOGRAFIA
	FECHA DE RX SEGUIMEINTO
	ANGULO COBB
	FECHA DE ULTIMA RADIOGRAFIA
	ANGULO DE COBB ULTIMA RADIOGRAFIA
	GRADO DE ESCOLIOSIS AL DIAGNOSTICO
	PRESENCIA DE CONTRACTURA MUSCULAR
	FUERZA MUSCULAR
	HABILIDAD PARA SEDESTACION
	HABILIDAD PARA DEAMBULAR
	HABILIDAD DE MANOS
	DIFICULTAD PARA ALIMENTACION
	CONSTIPACION