



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

## CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE RETT DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA: SERIE DE CASOS

**TESIS**  
PARA OBTENER DIPLOMA DE  
SUBESPECIALIDAD EN:  
**NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:  
**DRA. GLORIA ALICIA RUBIO RINCÓN**

TUTOR DE TESIS: **DRA. VIOLETA  
CAROLINA MEDINA CRESPO**



**MÉXICO, D.F.**

**2008**



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.

“CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS EN LOS  
PACIENTES CON SÍNDROME DE RETT DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA:  
SERIE DE CASOS”

DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DRA. VIOLETA CAROLINA MEDINA CRESPO  
TUTOR

**TABLA DE CONTENIDOS**

<b>1. AGRADECIMIENTOS</b>	<b>1</b>
<b>2. RESUMEN</b>	<b>2</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>5. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>12</b>
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>13</b>
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>14</b>
<b>8. DISCUSIÓN</b>	<b>18</b>
<b>9. CONCLUSIONES</b>	<b>20</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>21</b>
<b>11. ANEXO 1</b>	<b>23</b>
<b>12. ANEXO 2</b>	<b>25</b>
<b>13. ANEXO 3</b>	<b>26</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios que ha puesto en mi camino la oportunidad de superarme cada día como persona.

A mi familia quien siempre me ha acompañado y apoyado en todos los momentos de mi vida especialmente a mi hija Mariana, quien ha sido mi razón de salir adelante y ver la vida con esperanza y fortaleza.

A mis maestros los doctores Matilde Ruiz García, Violeta Medina Crespo, Guillermo Dávila Gutiérrez, Patricia Herrera Mora, Leticia Munive Baez, Gloria Hernández Antúnez y Rosario Aguilar.

A mis compañeros y amigos que han hecho que realmente me sienta en casa, aun estando lejos.

A mis pacientes quien sin saberlo han sido el mejor libro que he podido tener.

A toda la gente del Instituto Nacional de Pediatría que me ha ayudado en todo momento de manera incondicional.

A todos ustedes gracias.

## RESUMEN

Este estudio describe las características fenotípicas de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría (INP) con diagnóstico de síndrome de Rett (SR). **Métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos de 37 pacientes con diagnóstico con SR de 1993 al presente (mayo 2008). Se aplicaron los criterios diagnósticos para SR clásico y atípico así como clasificación por estadios establecidos internacionalmente. Se describieron las características cualitativas de cada caso. **Resultados:** El estadio más frecuente correspondió al III con 18/37. Treinta y seis pacientes del sexo femenino y sólo un masculino. En cuanto a la forma de presentación: 16/37 correspondieron a las formas clásicas y 21/37 a formas atípicas. En éste último grupo se encontraron las siguientes variantes de presentación: marcha conservada en niños mayores de 4 años (6/21); epilepsia de inicio temprano en menores de 6 meses de edad (2/21); regresión de inicio tardío en mayores de 24 meses (5/21); estas variantes se describieron inicialmente por Hagberg en 1988. En este estudio se encontraron casos aislados con más de una característica atípica. Una de las pacientes presentó microcefalia al nacimiento, ésta última característica considerada anteriormente como criterio de exclusión. En uno de los casos se refirió el antecedente de neumonía de repetición como dato clínico sobresaliente. No se encontraron formas frustras, congénitas ni familiares.

**Conclusiones:** Este estudio muestra que existe gran variabilidad fenotípica en pacientes con SR, el diagnóstico hasta hoy continúa siendo clínico. Se debe realizar la correlación fenotipo-genotipo, ya que en el momento actual probablemente se estén sub o sobre diagnosticando.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El síndrome de Rett (SR) es una alteración del neurodesarrollo que afecta casi de forma exclusiva al sexo femenino; la mayoría de los casos son esporádicos y es genéticamente determinado ligado al cromosoma X.

Actualmente se considera uno de los Trastornos Generalizados del Desarrollo, compartiendo las características de este grupo el deterioro severo en las áreas de habilidades sociales, para la comunicación y la presencia de conductas, intereses o actividades estereotipadas <sup>(1-6)</sup>

Existe una relación del SR con la mutación del gen MECP2, sin embargo hoy en día el diagnóstico continúa siendo clínico.

Se distinguen dos formas la clásica o típica y la atípica dentro de esta última se han descrito hasta la fecha 5 variables: forma congénita, forma de epilepsia precoz, forma frustrada o frustre, forma con lenguaje conservado y forma con regresión tardía en la infancia <sup>(1-6)</sup>.

Hasta 1997, se reportan 2,285 casos diagnosticados de SR en el mundo <sup>(7)</sup>. La prevalencia del síndrome es de por lo menos 1: 10,000 a 1: 5000 niñas, cifras observadas en estudios suecos y escoceses. <sup>(8)</sup>.

Se han referido en diversos estudios de diferentes países como España, Brasil, Venezuela y EU, la variabilidad fenotípica de estos pacientes; y en ellos se han reportado otras posibles formas de presentación clínica dentro del gran universo de las manifestaciones atípicas. En nuestro país se reporta en 1999 serie de 35 casos por Calderón y cols. En donde únicamente se estudiaron las pacientes desde el punto de vista del fenotipo clásico <sup>(9)</sup>. No existe ningún estudio de este tipo. Desconocemos si los casos mexicanos tienen un comportamiento fenotípico similar a la literatura referida, por lo que el objetivo de este estudio fue establecer las características clínicas de nuestros pacientes, para que nos facilite, en un futuro la correlación fenotipo-genotipo.

En este estudio se revisaron los expedientes clínicos de todos los casos registrados en el INP con el diagnóstico de SR, desde 1993 a la fecha.

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se refirió como la principal causa de demencia en un grupo de edad 1 mes a 18 años <sup>(10)</sup>.

## ANTECEDENTES HISTORICOS

Los signos clínicos de éste síndrome fueron reconocidos por primera vez por Andreas Rett, quien describió 22 niñas en 1966, la descripción original del síndrome fue “atrofia cerebral e hiper-amonemia<sup>(11-13)</sup>. Durante los años ochenta, se definieron las características clínicas como: un síndrome progresivo de autismo, demencia, pérdida de utilización de las manos y aparición en las mismas de estereotipias de lavado<sup>(6)</sup>. Diecisiete años después en 1983 Hagberg y cols. describieron el síndrome en la literatura inglesa, comenzando a ser reconocido mundialmente<sup>(1-6,14)</sup>. En 1984 se establecen los criterios diagnósticos en la Segunda Conferencia Internacional sobre el SR en Viena. Ha sido reportado en más de 40 países y afecta a todas las razas.

## ASPECTOS CLÍNICOS DE SR

A pesar de los hallazgos genéticos, en la actualidad el diagnóstico del SR continúa siendo clínico. <sup>(11-15)</sup> En el **Cuadro 1** se indican los criterios diagnósticos: necesarios y de apoyo. Aquí presentamos los revisados en el consenso del SR realizado en Baden Alemania, en donde se agregaron algunos rubros a la Clasificación Original de 1988. En cuanto a los períodos pre y perinatales mencionados como normales en la clasificación, como criterios principales, existen informes de la base de datos australiana de SR en donde se encontraron pacientes con periodos de gestación tanto pre-término como post término. En ese mismo artículo se encontró que el inicio de los síntomas fue más temprano, desde antes de los 6 meses de edad, en un 46.5% según lo referido por los padres como una conducta inusual<sup>(15)</sup>. Entre el 75 y 80% de los casos se presentan en la forma llamada clásica o típica<sup>(13-16)</sup>. Algunas manifestaciones como hipotonía y gateo anormal no son buenos indicadores para el diagnóstico<sup>(14,17)</sup>.

La pérdida en la utilización de las manos de manera propositiva puede ocurrir de los 6 meses a los 5 años de edad; pero es más frecuente entre los 18 y 24 meses de vida<sup>(7-12,14)</sup>. El crecimiento del perímetro cefálico se estanca y evoluciona hacia microcefalia adquirida; la comunicación empieza a fallar con la desaparición del lenguaje oral y entonces aparece el síntoma más típico, que es la pérdida del empleo útil de las manos, con movimientos estereotipados y repetidos en forma de lavado de manos y golpeteo. La epilepsia puede aparecer en la mitad de los casos, generalmente después de los 6 meses<sup>(7)</sup>. El diagnóstico habitualmente se hace entre los 3 y 5 años de edad <sup>(14,16)</sup>. Con las características de regresión

que caracterizan al SR, más adelante sigue una etapa de estancamiento, en la que existe progreso en el aprendizaje. En la mitad de los casos los pacientes pueden llegar a caminar. Actualmente se sabe que no se requieren todos los criterios necesarios para su diagnóstico ya que son suficientes sólo 4 criterios<sup>(13,15)</sup>.

En 1994 se propusieron rutas críticas para el abordaje del síndrome demencial en el INP, en donde la patología más frecuente fue el SR<sup>(10)</sup>. En la actualidad el SR se encuentra catalogado dentro de los Trastornos Generalizado del Desarrollo<sup>(11,12)</sup>.

En el **Cuadro 2** se muestran los criterios de exclusión para el SR, mencionados en el consenso de Baden Alemania 2001<sup>(13,14,15)</sup>. Es importante comentar que la microcefalia congénita y la hipoxia perinatal, referidas en los criterios de exclusión pueden presentarse en algunas variantes del SR como se mencionará posteriormente al hablar de las formas atípicas.

La evolución clínica del SR se ha establecido en 4 estadios, como se refiere en el **Cuadro 3** desde la primera descripción se han ido agregando características complementarias a lo largo del tiempo, lo anterior quedó establecido en el consenso del 2001<sup>(13,14,16)</sup>.

Cabe señalar que en las cuatro etapas clínicas distintivas de presentación sucesiva, la transición de un estadio a otro es paulatina y en ocasiones se traslapa<sup>(11-13,15-20)</sup>.

<b>CUADRO 1: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA SD DE RETT; CONSENSO 2001 BADEN ALEMANIA<sup>(13,14,19)</sup></b>	
<b>CRITERIOS PRINCIPALES</b>	
<p><u>No todos se dan necesariamente</u></p> <p>1.-Periodo pre y perinatal aparentemente normal</p> <p>2.-Desarrollo psicomotor aparentemente normal hasta los 6 meses en ocasiones entre 12 y 18 meses</p> <p>3.-Perímetro craneal al nacimiento normal</p> <p>4.-Retardo en el crecimiento en el perímetro cefálico entre 6 meses y 4 años</p> <p>5.-Pérdida de la utilización de las manos entre 6 meses y 5 años, con pérdida de la capacidad de contacto social.</p>	<p>6.-Ausencia del desarrollo del lenguaje o un lenguaje muy rudimentario acompañado de déficit motor; pérdida de balbuceo y palabras aprendidas</p> <p>7.-Estereotipias de manos de torsión/prensión, palmoteo, frotamiento de manos/lavado de manos, estiramiento de lengua, hiper-salivación, bruxismo</p> <p>8.-Alteración de la marcha (apraxia), o no adquisición, apraxia/ataxia de tronco 1- 4 años</p> <p>9.-Apariencia de deficiencia mental obvia</p> <p>10.-El Dx de certeza se hace a los 2-5años</p>
<b>CRITERIOS DE APOYO</b>	
<p>1.-Alteración en el patrón respiratorio en vigilia</p> <p>2.-Apneas periódicas en vigilia</p> <p>3.-Hiperventilación intermitente</p> <p>4.-Períodos de mantener la respiración</p> <p>5.-Emisión forzada de aire y saliva</p> <p>6.-Distensión abdominal por aerofagia</p> <p>7.-Electroencefalograma anormal</p> <p>8.-Actividad de base lenta con períodos inter-críticos de 2-5Hz</p> <p>9.-Descargas paroxísticas con o sin crisis clínicas</p>	<p>10.-Convulsiones/epilepsia; varios tipos de crisis</p> <p>11.-Alteración en el tono muscular, espasticidad, distonía, atrofia de masas musculares</p> <p>12.-Transtornos vasomotores periféricos</p> <p>13.-Cifosis/escoliosis de tipo neurogénico</p> <p>14.-Retraso en el crecimiento/talla</p> <p>15.-Pies pequeños hipotróficos y fríos</p> <p>16.-Alteración en el sueño del lactante; duermen mas durante el día</p>

<b>CUADRO 2: CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA SD DE RETT. CONSENSO 2001 BADEN ALEMANIA<sup>(13,14,19)</sup></b>	
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	
<p>1.-Retraso en el crecimiento dentro del útero</p> <p>2.-Signos clínicos de enfermedad de depósito u organomegalias</p> <p>3.-Atrofia del nervio óptico/retinopatías</p> <p>4.-Microcefalia congénita</p>	<p>5.-Enfermedad metabólica o encefalopatía progresiva conocida</p> <p>6.-Enfermedad neurológica a partir de una infección, trauma de cráneo o evento perinatal conocido</p>

<b>CUADRO 3: ESTADIOS CLÍNICOS DE SÍNDROME DE RETT. CONSENSO 2001<sup>(13,14,19)</sup></b>	
<b>CRITERIOS ORIGINALES</b>	<b>CRITERIOS AGREGADOS</b>
<p><b>Estadio I:</b> estancamiento de inicio temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad de inicio de 6 a 18 meses</li> <li>• Retardo en el progreso del desarrollo</li> <li>• Patrón de desarrollo aún no francamente anormal</li> <li>• Duración entre semanas y meses</li> </ul> <p><b>Estadio II:</b> regresión rápida del desarrollo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad de inicio de 1 a 4 años</li> <li>• Pérdida de destrezas y habilidades adquiridas</li> <li>• Se hace evidente la deficiencia mental</li> <li>• Duración semanas, meses hasta 1 año</li> </ul> <p><b>Estadio III:</b> periodo pseudoestacionario</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Después del estadio II</li> <li>• Algo de recuperación en la comunicación</li> <li>• Preservación aparente de la capacidad de deambular.</li> <li>• Regresión neuromotora inaparente</li> <li>• Duración de años a décadas</li> </ul> <p><b>Estadio IV:</b> deterioro motor tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inicia cuando cesa la deambulación del estadio III</li> <li>• Dependencia completa a silla de ruedas</li> <li>• Discapacidad grave, deformidad distal</li> <li>• Duración de décadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad de inicio a los 5 meses</li> <li>• Retraso postural temprano</li> <li>• Desarrollo disociado</li> <li>• Se arrastra sentado</li> <li>• Pérdida de los logros: uso de los dedos, balbuceo y juego activo</li> <li>• Ocasionalmente en “otro mundo”</li> <li>• Contacto ocular preservado</li> <li>• Problemas respiratorios modestos</li> <li>• Crisis en un 15%</li> <li>• Período de despertar</li> <li>• Apraxia, dispraxia (del lenguaje)</li> <li>• Estadio III/IV fase no ambulatorio</li> <li>• Estadio IV-A: previamente ambulatorio ahora no deambula</li> <li>• Estadio IV-B: nunca ambulatorio</li> </ul>

En cuanto a las formas atípicas, Hagberg y cols. distinguen cinco categorías: <sup>(6,13,18-20)</sup>.

### **FORMAS O VARIANTES ATÍPICAS**

1.- Forma congénita: es de inicio precoz, se presenta con retraso psicomotor desde el nacimiento, sin periodo de normalidad. Su desarrollo psicomotor es patológico siempre y las

habilidades adquiridas se pierden. Su diagnóstico es difícil hasta adquirir el fenotipo típico de SR.

2.- Forma con epilepsia precoz: tiene su inicio entre los 2 y 8 meses de vida con síndrome de West o bien con epilepsia parcial o generalizada de difícil control con los fármacos antiepilépticos. El electroencefalograma (EEG) siempre es patológico.

3.- Forma “frustre” o frustrada: constituye el 15% de las formas atípicas. La regresión se presenta del 1º al 3º año de vida, conservan parcialmente el uso de las manos y las estereotipias son atípicas o ausentes, con poca o nula detención del perímetro craneal. Por su curso insidioso su diagnóstico clínico definitivo se realiza a partir de los 10 a 13 años de edad.

4.- Forma con lenguaje conservado: en estos casos conservan algunas palabras o frases cortas, que pueden ser propositivas, pero pueden pasar meses o años sin repetirlos.

5.- Forma con regresión tardía en la infancia: son pacientes con retraso mental inespecífico y cociente intelectual inferior a 50, que inician la regresión entre los 10 y 15 años de edad y adquieren el fenotipo de Rett durante o después de la pubertad, entre los 16 y 20 años de edad. Otras posibles variantes descritas independientemente por Blanco y Nieto <sup>(19)</sup>

1.- SR provisional o potencial: se trata de niñas pequeñas entre 1 y 3 años de edad, con retraso psicomotor inexplicable y/o pérdida de las habilidades funcionales, particularmente logros manuales adquiridos.

2.- Variante de casos familiares: existen familias con más de dos miembros potenciales candidatos a SR que muestran marcadas diferencias, en las desviaciones del desarrollo entre ellos: uno de los afectados tiene un SR clásico y el (o los otros) pueden presentar patrones conductuales autistas, retraso mental o ambos.

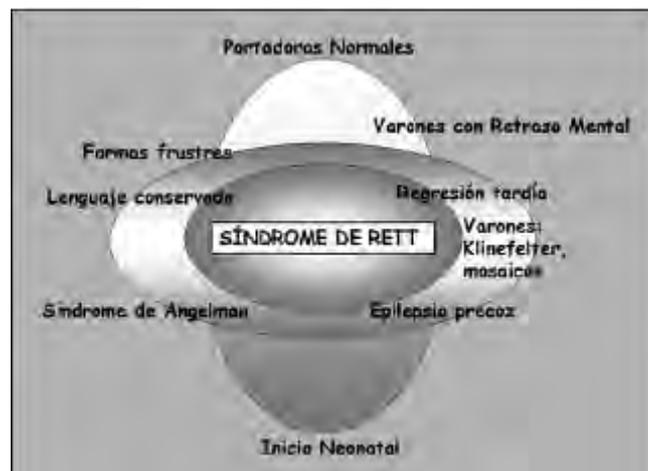
3.- Variante entre gemelos: monocigotos con o sin concordancia fenotípica entre ellos.

En el consenso de septiembre del 2001 en Baden Alemania se establecieron criterios mayores y de apoyo referidos en el cuadro 4 para las variantes de SR

<b>CUADRO 4: VARIANTES DEL SD DE RETT: CONSENSO 2001 <sup>(14-16)</sup></b>
<b>CRITERIOS MAYORES. POR LO MENOS 3 DE 6</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausencia o disminución de las habilidades con las manos</li> <li>2. Disminución o pérdida del lenguaje articulado</li> <li>3. Disminución o pérdida de las habilidades en la comunicación</li> <li>4. Desaceleración del crecimiento cefálico desde los primeros años de vida</li> <li>5. Patrón monótono de estereotipias manuales</li> <li>6. Perfil de Síndrome de Rett: Estado de regresión seguida de mejoría en la interacción y contacto social (no lingüístico) en contraste con la disfunción neuromotora lenta.</li> </ol>
<b>CRITERIOS DE APOYO POR LO MENOS 5 DE 11</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alteración en el patrón respiratorio</li> <li>2. Aerofagia e hiperventilación</li> <li>3. Alteración en la movilidad motora</li> <li>4. Cifosis y escoliosis</li> <li>5. Hipotrofismo de miembros inferiores</li> <li>6. Contacto visual y mirada que señala</li> <li>7. Disminución de la respuesta al dolor</li> <li>8. Episodios de carcajada o llanto</li> <li>9. Pies fríos con cambios vasculares y generalmente con crecimiento lento</li> <li>10. Alteraciones del sueño, incluyendo gritos nocturnos</li> <li>11. Bruxismo</li> </ol>

A continuación mostramos en la **figura 1**: el esquema realizado por la universidad de UCLA (1990) para explicar la variabilidad fenotípica de SR<sup>(16)</sup>.

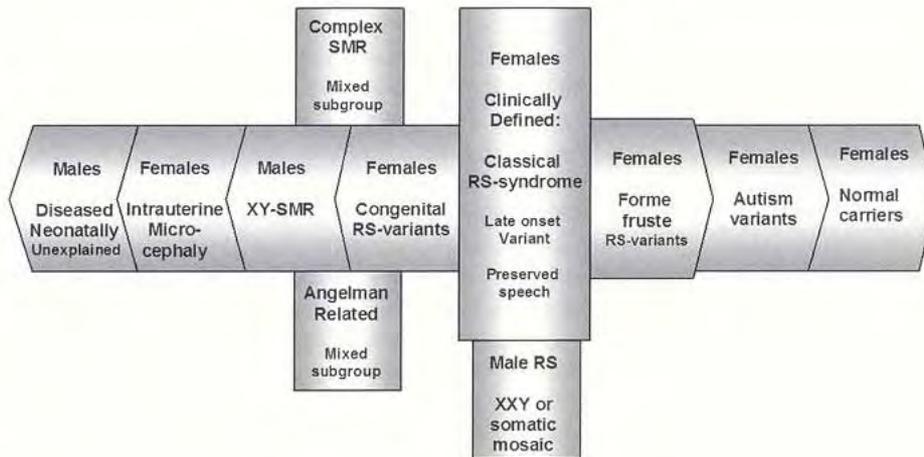
FIGURA 1. UCLA (1990)



**HERENCIA**

La herencia en el SR es dominante ligada al X, siendo fatal en la mayoría de los varones<sup>(1-7)</sup>. La recurrencia familiar se presenta en un 1%, la mayoría de los casos son esporádicos.<sup>(18)</sup> En el sexo femenino se presenta mutación del gen en uno de los cromosomas X, y son capaces de sobrevivir si tienen otro gen MECP2 normal en su otro cromosoma. Es interesante señalar que se han informado dos varones afectados con alteración en el gen MECP2<sup>(20)</sup>, así como también con alteración cromosómica en el Síndrome de Klinefelter XXY. Esta última alteración se puede presentar de manera similar en mujeres<sup>(21,22)</sup>. Posterior a la descripción genética del MECP2, Hagberg en 2005 describe el siguiente esquema, que representa uno de los espectros diagnósticos más exhaustivos en las variantes del SR. **(Figura 2)**<sup>(18)</sup>:

FIGURA 2: Variabilidad fenotípica según Hagberg (2005).



**GENÉTICA**

En 1999 Amir y cols, descubrieron que las pacientes con SR presentaban mutaciones en la región codificante del gen de la Proteína Ligadora de metil-CpG-2 (MECP2) en el cromosoma Xq28<sup>(1-6,23,24)</sup>. Desde entonces se han identificado más de 200 mutaciones del gen MECP2. Son siete las mutaciones recurrentes que se presentan en el 65 a 80% de los pacientes en el tipo clásico y sólo el 32% de los atípicos, en el 70% de los casos, generalmente esporádicos de SR. Es interesante señalar que se ha encontrado una correlación estrecha entre las características genotípicas y fenotípicas en los pacientes con SR<sup>(22,25)</sup>.

Se ha referido que las mutaciones en el MECP2, predicen de algún modo la pérdida de la función en los pacientes involucrados<sup>(22,25)</sup>. Así mismo, la mutación en el gen MECP2 cuando es inactivado el cromosoma X paterno, la variabilidad fenotípica es mayor<sup>(21)</sup>.

El fragmento del gen que hasta el momento se ha analizado, revela aproximadamente el 50% de los casos. Sin embargo la mutación del MECP2 no define el diagnóstico de SR; ya que la mutación se ha encontrado en individuos; hombres y mujeres con retraso mental, que no cumplen clínicamente los criterios del SR y esto podría demostrar una forma más leve o más severa del mismo<sup>(21,22)</sup>.

## **PATOGENIA**

El SR se define como una enfermedad en las etapas finales del neurodesarrollo, relacionadas con la organización y sinaptización cerebral. Se han encontrado alteraciones estructurales neuroanatómicas apoyando una detención en el desarrollo cerebral, más que evidencias claras de neurodegeneración<sup>(8,26)</sup>.

Se ha referido una reducción global en el tamaño del cerebro con predominio a nivel fronto-temporal, así como incremento en la lipofusina neuronal y zonas de gliosis inespecíficas. En la sustancia nigra se han encontrado zonas compactas hipopigmentadas aunque cuantitativamente normales y alteraciones axonales de tipo degenerativo<sup>(26)</sup>.

El SR está genéticamente determinado, aún cuando muchas causas pueden llevar a una misma manifestación fenotípica (heterogenicidad genética)<sup>(11,25-27)</sup>.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Como se mencionó con anterioridad, el diagnóstico de SR es clínico, deben excluirse otras patologías considerando el estadio en el que cada caso se encuentre (Estadio I-IV). En el **Cuadro 5** se comentan algunos de los diagnósticos diferenciales a considerar en el SR, de acuerdo al estadio de presentación. Otras alteraciones del diagnóstico diferencial a considerar en el SR, que pueden presentarse indistintamente del género son: autismo infantil, trastorno de Asperger, síndrome de Angelman y Prader Willi<sup>(11-13,20)</sup>.

## **PRONÓSTICO**

Es variable, sin embargo en apariencia, la aparición precoz de las manifestaciones, conlleva a formas clínicas más graves. Aún cuando la epilepsia sea rebelde al tratamiento farmacológico, no interfiere en la conservación de la deambulación autónoma<sup>(28)</sup>. La sobrevida puede sobrepasar los 25 años de edad.

<p><b>CUADRO 5: ESTADIOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN SR.</b> (11-13,20).</p>
<p><b>ESTADIO I: Inicial</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Encefalopatías diversas:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a.- Hipóxico - anóxicas</li> <li>b.- Infecciosas ( virales intrauterinas CMV)</li> <li>c.- otras</li> </ol> </li> <li>2. Errores innatos del metabolismo</li> </ol>
<p><b>ESTADIO II: Destructivo</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Espectro autista (síndrome de Angelman)</li> <li>2. Lipofuscinosis cerioidea</li> <li>3. Encefalitis agudas infecciosas</li> </ol>
<p><b>ESTADIO III: Pseudoestacionario</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Encefalopatías atáxicas estacionarias</li> <li>2. Degeneración espino-cerebelosa</li> </ol>
<p><b>ESTADIO IV: Deterioro motor progresivo</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Parálisis cerebral</li> <li>2. Secuelas neurológicas estacionarias diversas</li> </ol>

## **OBJETIVOS**

- 1.- Identificar la variabilidad clínica del SR en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría al momento del diagnóstico en el servicio de neurología pediátrica
- 2.- Comparar con la literatura la existencia de diferentes variables fenotípicas

## **JUSTIFICACIÓN**

En el SR se han descrito diferentes manifestaciones clínicas lo cual ha llevado a clasificarlo como clásico y variantes fenotípicas; esto se ha estudiado en diferentes poblaciones, en México no contamos con un estudio en que se hayan descrito las características fenotípicas de nuestros pacientes: es de suma importancia establecer si la presentación clínica es igual que en otras poblaciones. De acuerdo a los síntomas iniciales se podría establecer o tratar de determinar un pronóstico en la evolución de la enfermedad y tomar este estudio como base para así poder seguir en el tiempo a estos pacientes y en un futuro, establecer un correlato desde el punto de vista genético. Actualmente existen estudios realizados en otros países como España, E.U y Australia, sin embargo las características clínicas de nuestra población pueden no ser las mismas y México no cuenta con un estudio que categorice a estos pacientes.

El INP es un centro de referencia importante a nivel nacional para este tipo de alteraciones por tratarse de un hospital de tercer nivel. En la actualidad el diagnóstico se realiza de manera más temprana por la sensibilización y conocimiento de los médicos a cerca de esta patología. En nuestro medio no contamos con una clasificación fenotípica y por tanto desconocemos si realmente nuestros pacientes se encuentran dentro de los grupos fenotípicos descritos dentro de la literatura. Es probablemente que el SR se esté sub-diagnosticando, por lo que es de suma importancia contar con un perfil fenotípico para así poder realizar diagnósticos más tempranos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo; serie de casos, en INP, en un periodo de estudio de 1993 a mayo del 2008.

La recolección de datos se llevó a cabo en hojas realizadas ex profeso, en las cuales se incluyeron los criterios actuales para diagnóstico de SR clásico, tanto necesarios como de apoyo, revisados en el consenso internacional, llevado a cabo en el 2001 en Badén Alemania (**Anexo 1**). A los pacientes que no cumplieron los criterios del SR clásico, se les analizó por medio de una hoja de recolección realizada por las investigadoras, basada en Hagberg ( 1988) para variantes clínicas del SR (**Anexo 2**). Todos los pacientes se clasificaron por estadios, con base en la clasificación del consenso del 2001 los datos clínicos se obtuvieron de la primera valoración neurológica, contenida en el expediente clínico. (**Anexo 3**).

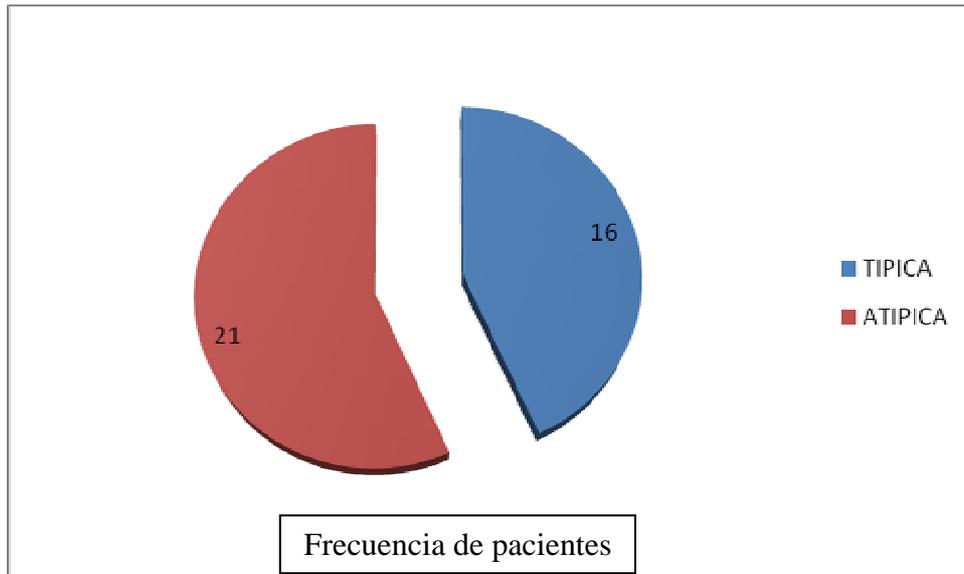
Se determinó la media para la edad de inicio y de diagnóstico. El análisis descriptivo de las variables cualitativas se presentan en tablas, gráficas de barras y pasteles.

## RESULTADOS:

Se encontraron 62 números de registro con el diagnóstico de SR, de estos sólo fue posible revisar 37 expedientes que se tenían en el archivo clínico, el resto no se documentó.

El tipo clásico correspondió a 16/37 (43.2%) y 21/37 (56.8%) a variantes del SR referido en **gráfica 1**.

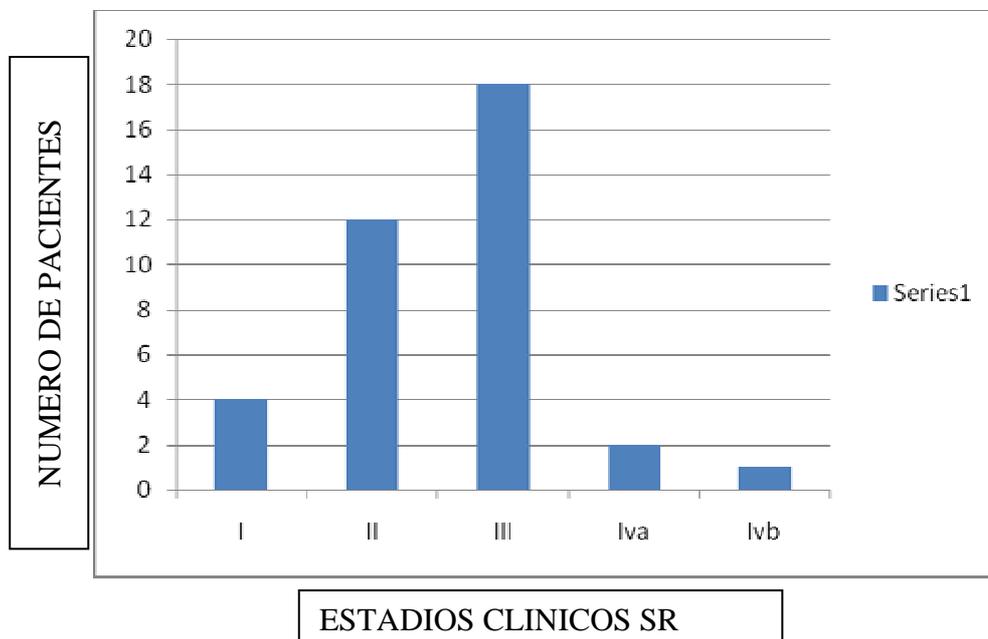
**GRAFICA 1. FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA EN SR**



Sólo un paciente del total de la población revisada fue del sexo masculino.

La edad media de inicio de los síntomas fue de  $19.46 \pm 10.99$  meses y la edad media al diagnóstico de  $53.28 \pm 29.69$  meses, el estadio evolutivo de la enfermedad más frecuente correspondió al tipo III en 18/37 (48.6%), como se demuestra en la **gráfica 2**.

**GRAFICA 2. ESTADIOS CLÍNICOS SR**



De los antecedentes de importancia 8/37 (3%) tuvieron eventos de hipoxia previo al diagnóstico todos, de la forma clásica.

El 23/37 (62%) presentaron retraso global del neurodesarrollo, y de estos la alteración en el lenguaje fue la más frecuente en 9/37 (24.3%) referido en la **tabla 1**.

<b>TABLA 1. ANTECEDENTE DE RETRASO GLOBAL DEL NEURODESARROLLO; HABILIDADES NO ADQUIRIDAS PARA SU EDAD</b>	
<b>HABILIDAD NO ADQUIRIDA</b>	<b>N (%)</b>
Lenguaje	9 (24.3)
Marcha	6 (16.2)
Lenguaje y alteración social	2 (5.4)
Lenguaje y marcha	6 (16.2)
Pacientes sin alteración	14 (37.8)
<b>TOTAL</b>	<b>37 (100)</b>

No se contaba con el antecedente del tamaño del perímetro cefálico al nacer en 25/37 (67%), de los pacientes, en 11/37 (29.7%) casos se refiere perímetro cefálico normal al nacer y sólo 1/37 con microcefalia, no hubo casos de macrocefalia.

Cursaron con alteración en el patrón del sueño 16/37 (43.2%) pacientes siendo lo mas frecuente el insomnio en 10/16 (62.5%), otras alteraciones referidas fueron: sueño fragmentado 2/16 (12.5%) e hipersomnia en 4/16 (25%).

Las alteraciones en el patrón respiratorio referidas fueron: hiperventilación en 31/37 (83%) y eventos de apnea 1/37, aerofagia en 15/37 (40.5%) de los casos y en 13/37 (35.1%) se documentó distensión abdominal.

Tuvieron antecedente de epilepsia 33/37 (89.1%) pacientes, de los cuales 27/33 presentaron crisis parciales complejas, 4/33 crisis parciales secundariamente generalizada y 2/33 con crisis parciales simples, la edad de presentación de la epilepsia osciló entre 3 a 72 meses de edad, con una máxima frecuencia entre los 18 a 36 meses (22/33).

A la exploración física en la primera valoración neurológica: el 100% se refiere por el clínico con impresión de retraso mental sin especificar el grado. Se documentó microcefalia en 35/37 (94.5%) de los pacientes, el peso y talla para la edad se encontraron disminuidos en 18/37 (48.6%) catalogado por percentiles independientemente el estadio clínico y/o la dieta.

El total de la población de estudio presentó estereotipias de manos, alteración en la interacción social y del lenguaje. El bruxismo se documentó en 17/37 (45.9%) de los pacientes.

Tuvieron marcha independiente 29/37 (78.4%) pacientes y de éstos 27/29 (93%) presentaba apraxia de la marcha.

Las alteraciones en el tono muscular se refieren en la **tabla 2**, donde la alteración más frecuente fue espasticidad con hiperreflexia y atrofia muscular esto en 16/37 (43.2%).

<b>TABLA 2. CARACTERÍSTICAS EN EL TONO MUSCULAR</b>	
CARACTERÍSTICA	N (%)
Atrofia	1 (2.7)
Hipotono	2 (5.4)
Espasticidad e hipertono	3 (8.3)
Espasticidad, hiperreflexia y atrofia	16 (43.2)
Espasticidad y atrofia	1 (2.7)
Hipotono e hiperreflexia	1 (2.7)
Pacientes sin alteración	13 (35.1)
<b>TOTAL</b>	<b>37 (100)</b>

Se documentó mediante exploración física alteración de la columna vertebral en 17/37 (45.9%) pacientes, durante la primera evaluación neurológica, independientemente de la edad; la más frecuente fue la escoliosis en 14/37 (37.8%) casos.

Como se comenta en la **tabla 3**.

<b>TABLA 3. ALTERACIÓN DE LA COLUMNA VERTEBRAL</b>	
CARACTERÍSTICA	N (%)
Escoliosis	14 (37.8)
Cifosis	1 (2.7)
Cifoescoliosis	2 (5.4)
Sin alteración	17 (45.9)
No referido en expediente	3 (8.1)
<b>TOTAL</b>	<b>37 (100)</b>

Se consignó la presencia de hipotrofia en manos, pies y orfejos siendo la más frecuente sólo en pies en un 11/37 (29.7%). Hubo alteración vasomotora en 21/37 (56.8%) de los casos.

Se realizaron diferentes grupos de las variantes del SR, de acuerdo a las manifestaciones clínicas siendo las dos más frecuentes: la deambulaci3n conservada en pacientes mayores de 4 a1os 6/21 (28.6%) y la regresi3n tardía en mayores de 24 meses 5/21 (23.5%) (**tabla 4**).

<b>TABLA 4. VARIANTES FENÓTIPICAS DEL SR</b>	
<b>VARIANTE</b>	<b>N (%)</b>
Deambulaci3n en mayores de 4 a1os	6 (28.6)
Regresi3n en mayor de 24 meses	5 (23.5)
Epilepsia en menores de 6 meses	2 (9.5)
Microcefalia al nacer	1 (4.7)
Deambulaci3n en mayores de 4 a1os y epilepsia en menores de 6 meses	2 (9.5)
Deambulaci3n en mayores de 4 a1os y regresi3n en mayores de 24 meses	2 (9.5)
Deambulaci3n en mayores de 4 a1os, regresi3n en mayores de 24 meses y lenguaje conservado para la edad	1 (4.7)
Varones y epilepsia en menores de 6 meses	1 (4.7)
Neumonía de repetic3n	1 (4.7)
<b>TOTAL</b>	<b>21 (100)</b>

En cuanto a estudios de gabinete se analiz3 únicamente el electroencefalograma el cual se refiere anormal por la presencia de actividad de base lenta para la edad en el 100% de los pacientes y con paroxismos de predominio frontal en 33/37 pacientes; 3stos 3ltimos todos referidos con epilepsia.

## DISCUSIÓN

En este estudio se encontraron algunas limitantes entre ellas el tratarse de una serie de casos pequeña de 37 pacientes comparados con las series publicadas por otros países de 300 y 250 casos <sup>(6,9,28)</sup>, así como el hecho de ser un estudio de tipo retrospectivo y en el que únicamente se tomó en cuenta la primera valoración clínica realizada por el servicio de neurología, no fue posible consignar otros estudios de gabinete, ya que existió un alto índice de deserción de los pacientes, asociado probablemente a que se trata de una patología de tipo progresivo y como factor importante el antecedente de que la mayoría de nuestros pacientes corresponden a un medio socio-cultural bajo.

Existen pocos estudios del SR en pacientes mexicanos. Una de las primeras descripciones clínicas en nuestro país fue publicada en 1999<sup>(9)</sup> aunque no hizo hincapié en las formas atípicas, y no se consideraron las mutaciones genéticas, encontradas poco después, ese mismo año<sup>(22)</sup>.

El presente estudio es el primero en México que evalúa las variantes atípicas del SR.

La literatura mundial establece que el SR clásico es más frecuente (70-80%) que las variantes atípicas<sup>(14,28)</sup>.

Las variantes atípicas en este estudio fueron poco más frecuentes (56.8%) que las clásicas, probablemente debido a que sólo existían en el archivo clínico aproximadamente la mitad de los expedientes requeridos y al número reducido de casos analizados, ya que el SR se presenta de manera similar en todas las razas y poblaciones, y no se correlaciona con lo encontrado en esta serie de casos.

La edad de presentación y diagnóstico en esta serie es similar a la descrita en la literatura mundial<sup>(6,13,17,19)</sup>. Cabe señalar que al igual que lo referido en 1994, en la serie de casos mexicanos de síndrome demencial<sup>(10)</sup>, la edad de diagnóstico casi triplicó la edad de inicio de los síntomas. Lo anterior probablemente se debe a la falta de difusión de los criterios de diagnósticos entre los médicos no especializados en neurología pediátrica y a lo poco específico de los mismos al inicio del padecimiento. Esto se correlaciona con la mayor prevalencia que obtuvimos en el estadio III, ya que al llegar a este estadio los pacientes han perdido de manera importante los logros previamente adquiridos y en la mayoría de los casos, las manifestaciones clínicas son poco concordantes; es así como sólo de manera retrospectiva se logran identificar las primeras manifestaciones del SR.

Al igual que lo referido en Australia<sup>(4,14)</sup>, nuestros datos indican que existen antecedentes personales patológicos importantes en los pacientes, que en otra época hubieran descartado el diagnóstico de SR (criterios de exclusión) como: hipoxia perinatal, retraso psicomotor previo

al inicio de la regresión y microcefalia congénita. Cabe destacar que uno de los pacientes en estadio III tuvo el antecedente de neumonía de repetición, como dato clínico sobresaliente, esta circunstancia es más frecuente en el estadio IV, cuando se presentan deformidades torácicas y postración prolongada; esto podría haberse relacionado con un trastorno del mecanismo de la deglución, parálisis pseudo-bulbar, y/o a condiciones de tipo social y nutricional.

La prevalencia de microcefalia adquirida, bruxismo, hiperventilación, estereotipias de manos y epilepsia se presentaron de manera similar a lo descrito en la literatura, sin embargo al respecto de ésta última donde se presenta de un 70 a 90% de los casos<sup>(6,9,28)</sup>, no encontramos un estudio donde se mencione el tipo de epilepsia más frecuente, que en nuestro caso se trató del tipo parcial compleja, valdría la pena valorar en un futuro mediante un estudio prospectivo, si se comportan al igual que en los estudios publicados evolucionando a epilepsia de difícil control hasta en un 20%.<sup>(6,9,28)</sup>

Las formas atípicas comprenden una amplia variabilidad fenotípica. En nuestro estudio no fue posible realizar una correlación entre grupos de las formas atípicas de SR, ya que el número de pacientes en cada uno de los grupos fue muy reducido. A pesar de que la forma frustra es la variante atípica más frecuente descrita en la literatura, no contamos con ningún caso con este tipo de presentación probablemente debido a que esta variante fenotípica se presenta de manera insidiosa y el diagnóstico definitivo se realiza de los 10 a 13 años de edad, en nuestra serie sólo tuvimos 3 pacientes con edad mayor a 10 años y como se comentó anteriormente éste estudio es de tipo transversal y sólo se consignó la primera nota de evaluación neurológica, no encontramos tampoco formas familiares ni congénitas, probablemente por la limitante de los pocos casos analizados.<sup>(19,28)</sup>, por otra parte se observaron otras formas de presentación atípica: el inicio de regresión tardía en mayores de 24 meses de edad, la epilepsia de inicio temprano en menores de 6 meses, la marcha conservada en mayores de 4 años, y la presentación en varones<sup>(4,14,28)</sup>. Estas variantes se han referido de forma aislada en otras publicaciones, llama la atención que en nuestro estudio encontramos que pueden presentarse más de una de las características descritas como atípicas, en un mismo paciente. No podemos con las características referidas anteriormente asegurar que existan nuevas variantes atípicas, ya que si consideramos sólo el fenotipo se corre el riesgo de sub o sobre diagnosticar.

Gracias al estudio genético molecular el diagnóstico de SR ha permitido incluir un amplio espectro de manifestaciones clínicas, muchas de ellas catalogadas en la actualidad como variantes atípicas. Sin embargo la cantidad creciente de mutaciones relacionadas con el gen

MECP2<sup>(22,25)</sup>, abarca fenotipos distintos al SR, por lo que el diagnóstico es descriptivo y por el momento continúa siendo clínico.

El diagnóstico de SR que no se ajusta al tipo clásico de acuerdo a los criterios clínicos establecidos en el último consenso del 2001, no es una tarea fácil, pues requiere de la experiencia clínica y minuciosa en la exploración de signos, que en ocasiones son transitorios o evolutivos por lo que se requiere un nuevo consenso para una mejor clasificación apoyada en los resultados de biología molecular.

## **CONCLUSIONES:**

- 1.- Actualmente el diagnóstico del SR continúa siendo clínico.
- 2.- Es necesario modificar los criterios de exclusión establecidos para el diagnóstico del SR.
- 3.- La correlación fenotipo-genotipo podría permitir disminuir el sub o sobre diagnóstico, en especial aquellos relacionados con las formas atípicas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Narbona, J. El Síndrome de Rett como Patología de la Homogénesis. Rev Neurol 1999; 28(161):97-10.
- 2.- Bruck, Isaac., Antoniuk, A., Sergio A., Halick, Silvia, M.S. Síndrome de Rett, Estudio Retrospectivo y Prospectivo de 28 Pacientes. Arq Neuropsiquiatr 2001; 59 (2-B): 407-410.
- 3.- Naidu S. Rett syndrome: natural history and underlying disease mechanisms. Eur Child Adolesc Psychiatry 1997; 6 (Suppl 1): 14-7.
- 4.- Leonard H, Fyfe S, Dye D, Leonard S. Familial aggregation in Rett syndrome: what is the evidence for clustering of other disorders in families of affected girls? Am J Med Genet 1999; 82:228-34.
- 5.- Vanhala R, Korhonen L, Mikelsaar M, Lindholm D, Riikonen R, Neurotrophic factors in cerebrospinal fluid and serum of patients with Rett syndrome. J Chil Neurol 1998; 13:429-33.
- 6.- Hagberg B, Rett syndrome: Swedish approach to analysis of prevalence and cause. Brain Dev 1985; 7; 277-80, 372-3.
- 7.- Internacional Rett Syndrome Association. 1997. Varias páginas en Internet. [irsa@paltech.com](mailto:irsa@paltech.com)
- 8.- Bauman, M.L., Kemper, T.L., et. Al. Pervasive neuroanatomic abnormalities of the brain in three cases of Rett Syndrome. Neurology, Aug., 45, 1995. 1581-1586.
- 9.- Calderón-Gonzalez R. Calderon-Sepúlveda RF. Fenomenología del síndrome de Rett. Gac Med Mex 1999; 135 (1):11-8.
- 10.- Medina Crespo Violeta. Síndrome Demencial en Niños. Evaluación Diagnóstica. Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Pediatría. México, D.F. 1994.
- 11.- López-Ibor Aliño, Juan J. & Valdés Miyar, Manuel (dir.) (2002), DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado, Barcelona: Masson. ISBN 9788445810873.
- 12.- CIE 10 (1992). Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. (1992) Organización Mundial de la Salud. Madrid Mediator. (ICD-10, International Classification of Diseases, 10th. Revision)
- 13.- Blanco N, Manresa V, Mesch G. Síndrome de Rett: Criterios Diagnósticos. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina No. 153 enero de 2006; 22-28.
- 14.- Tejada MI, Síndrome de Rett: actualización diagnóstica, clínica y molecular, Rev Neurol 2006; 42 (Supl 1): S55-S59

- 15.- Leonard, H., y Broker, C. Is the girl with Rett síndrome normal at birth?. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1988, Feb., 40 (2), 115-121.
- 16.- Naidu. S. Rett Syndrome: a new challenge to the understanding of developmental disabilities. *International Pediatrics*. Vol. 5 No. 2, 1990. 141-146.
- 17.- Anna Erlandson, PhD; Bengt Hagberg, MD. MECP2 Abnormality Phenotypes: Clinicopathologic Area With Broad Variability. *Journal of Child Neurology* vol. 20 No.9 september 2005; 727-730.
- 18.- Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. *European J. of Pediatric Neurology* 2002; 6: 293-297
- 19.- Nieto, M., Barrera. Formas Atípicas de Síndrome de Rett. *Rev Neurol* 1999;28 (161): 101-104
- 20.- Humberto Su, Friez MJ, Skinner C., Holden KR. Síndrome de Rett: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Hondur*. 2005; 73: 77-82.
- 21.- Chahrour M, Zooghbi H. The story of Rett Syndrome: from Clinic to Neurobiology. *Neuron*. 2007. 56, 422-437
- 22.- Hoffbuhr K., Devaney J.M., LaFleur B., Siriani, N. MeCP2 mutations in children with and without the phenotype of Rett syndrome. *Neurology* 2001;56:1486-1495
- 23.- Amir RE, Van der Bellver IB, Wan M, Tran CQ, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encodin methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics* 1999; 23:185-188.
- 24.- Coronel Carvajal, Carlos. Síndrome de Rett: un nuevo reto para los pediatras. Revisión bibliográfica. *Rev Cubana Pediatr, Ciudad de la Habana* v.74 n.2. 2002
- 25.- Bebbington A., Anderson A., Ravine D. Investigating genotype-phenotype relationships in Rett síndrome using an internacional data set. *Neurology* 2008; 70:868-875.
- 26.- Jellinger, K., Amstrong, D. et al. Neuropathology of Rett syndrome. *Acta of Neuropathology*. 1988. 76, 142-158
- 27.- Kishi Noriyuki., Macklis Jeffrey D. MECP2 is progressively expressed in post-migratory neurons and is involved in neuronal maturation rather than cell fate decisions. *Mol. Cell. Neurscy*. 27 (2004) 306-321
- 28.- Pineda M, Aracil A, Vernet A, Espada M, Cobo E, Arteaga R. et al. Estudio del Síndrome de Rett en la Población Española. *Rev Neurol* 1999;28(161):105-9

ANEXO 1. (Hoja 1)

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DE LOS PACIENTES CON SINDROME DE RETT

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Servicio de Neurología

Nombre:	
Expediente:	
Edad de inicio de la enfermedad.	
Edad al diagnostico	
Antecedentes de hipoxia si=1 no=2	
Desarrollo psicomotor normal hasta los 6 meses si=1 no=2	
RPM: habilidades que no adquirió de acuerdo a su edad al momento del dx: Lenguaje = 0 Marcha=1 interacción social= 2	
Perímetro cefálico al nacer: normal=1 , menor =2, mayor =3	
Retardo en el crecimiento del perímetro cefálico del 6to mes a los 4 años. si=1 no=2,	
Pérdida de la capacidad de utilizar las manos de forma propositiva 6 to mes a 5 años de vida si=1 no=2	
Deja de interactuar socialmente entre los 6to mes y 5 años de vida si=1 no=2	
Ausencia de lenguaje, o muy rudimentario, pérdida de las palabras aprendidas si=1 no=2,	
Estereotipias de manos=1 hipersalivación=2 bruxismo=3	
Adquirió marcha apoyo si= 1 no= 2	
Adquirió marcha sin apoyo si=1 no =2	
Apraxia de la marcha si =1 no =2	
Apariencia de retraso mental obvio si=1 no = 2	

Continúa ANEXO 1 (hoja 2) Nombre:	
Expediente:	
Sexo Femenino =1 masculino =2	
Perímetro cefálico para la edad al momento de la exploración: normal =1, disminuido =2, aumento =3	
<b>CRITERIOS DE APOYO</b>	
Hiperventilación Si =1 no=2	
Alteración del patrón respiratorio en vigilia Si =1 no =2	
Apneas Si=1 no=2	
Distensión abdominal Si=1 no=2	
Emisión forzada de aire y saliva Si=1 no=2	
Electroencefalograma con actividad de base lenta Si= 1no =2	
Descargas paroxísticas con o sin crisis clínicas si =1 no =2	
Epilepsia Si =1 no =2	
Alteración motora: Espasticidad= 1 , atrofia muscular =2, distonia=3, hipotonía =4, hiperreflexia=5, hiporreflexia=6	
Trastornos vasomotores periféricos Si =1 no =2	
Alteración de columna vertebral Escoliosis =1 cifosis= 2, cifo escoliosis =3, no tiene = 4	
Retraso en el crecimiento de talla Si =1 no = 2	
Hipotrofismo de : manos = 1, pies=2,, ortijos =3, asimetría de miembros=4	
Alteración del sueño; Insomnio=1, sueño fragmentado=2 hipersomnía=3	

ANEXO 2

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DE LOS PACIENTES CON SINDROME DE RETT

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Servicio de Neurología

Nombre:	
Expediente:	
Crisis convulsivas antes de los 6 meses de edad Si=1 no= 2	
Debuta con estado epiléptico Si=1 no=2	
Edad de inicio mas de 13 años Si=1 no=2	
Regresión tardía mayores de 24 meses Si=1 no=2	
Lenguaje conservado para la edad Si= 1 no=2	
Congénito (nunca se ha experimentado periodo de normalidad aunque cumple criterios) Si= 1 no= 2	
Neumonías de repetición Si=1 no=2	
Deambulación conservada en mayores de 4 años de edad. si =1 no = 2	
Provisional o potencial: niñas de 1 a 3 años con retraso psicomotor inexplicable y/o pérdida de las habilidades principalmente manuales si= 1 no =2	
Casos familiares atípicos si=1 no=2	
Variabilidad de gemelos monocigotos con o sin concordancia fenotípica entre ellos si=1 no=2	
Varones si=1 no=2	

ANEXO 3

ESTADIFICACIÓN POR ETAPAS CLÍNICAS DE SÍNDROME DE RETT  
SEGÚN EL CONSENSO 2001 de BADEN ALEMANIA.

Servicio de Neurología

Nombre:	
Expediente:	

<p><b>Estadio I:</b> estancamiento de inicio temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Edad de inicio de 6 a 18 meses</li> <li><input type="checkbox"/> Retardo en el progreso del desarrollo</li> <li><input type="checkbox"/> Patrón de desarrollo aún no francamente anormal</li> <li><input type="checkbox"/> Duración entre semanas y meses</li> </ul> <p><b>Estadio II:</b> regresión rápida del desarrollo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Edad de inicio de 1 a 4 años</li> <li><input type="checkbox"/> Pérdida de destrezas y habilidades adquiridas</li> <li><input type="checkbox"/> Se hace evidente la deficiencia mental</li> <li><input type="checkbox"/> Duración semanas, meses hasta 1 año</li> </ul> <p><b>Estadio III:</b> período pseudoestacionario</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Después del estadio II</li> <li><input type="checkbox"/> Algo de recuperación en la comunicación</li> <li><input type="checkbox"/> Preservación aparente de la capacidad deambulatoria</li> <li><input type="checkbox"/> Regresión neuromotora inaparente</li> <li><input type="checkbox"/> Duración de años a décadas</li> </ul> <p><b>Estadio IV:</b> deterioro motor tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Inicia cuando cesa la deambulación del estadio III</li> <li><input type="checkbox"/> Dependencia completa a silla de ruedas</li> <li><input type="checkbox"/> Discapacidad grave, deformidad distal</li> <li><input type="checkbox"/> Duración de décadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Edad de inicio a los 5 meses</li> <li><input type="checkbox"/> Retraso postural temprano</li> <li><input type="checkbox"/> Desarrollo disociado</li> <li><input type="checkbox"/> Se arrastra sentado</li> <li><input type="checkbox"/> Pérdida de los logros: uso de los dedos, balbuceo y juego activo</li> <li><input type="checkbox"/> Ocasionalmente en “otro mundo”</li> <li><input type="checkbox"/> Contacto ocular preservado</li> <li><input type="checkbox"/> Problemas respiratorios modestos</li> <li><input type="checkbox"/> Crisis en un 15%</li> <li><input type="checkbox"/> Período de despertar</li> <li><input type="checkbox"/> Apraxia, dispraxia (predominio del lenguaje)</li> <li><input type="checkbox"/> Estadio III/IV fase no ambulatoria</li> <li><input type="checkbox"/> Estadio IV-A: previamente ambulatorio ahora no deambula</li> <li><input type="checkbox"/> Estadio IV-B: nunca ambulatorio</li> </ul>
---	--