Síndrome de Rett
Revisión de la literatura y presentación de seis casos en el Hospital Pediátrico Dr. Roberto Gilbert E.

Dr. Isaac Iván Yépez Erazo[1], Dr. Roberto García Segovia[1]

Resumen
El Síndrome de Rett constituye una de las causas más frecuentes de retardo mental en mujeres. Es transmitida genéticamente, ligada al cromosoma "X" en forma dominante, y clínicamente asocia deterioro cognitivo progresivo, microcefalia adquirida y retardo mental severo con pérdida del uso pragmático de las manos y aparición de su signo más característico, que es el movimiento estereotipado en forma de "lavado de manos." En la mayoría de los casos, dos genes han sido identificados en el origen del Síndrome de Rett, que son el MECP2 y el CDKL5. El presente trabajo expone nuestra primera experiencia en seis pacientes con Síndrome de Rett, analizando sus principales características clínicas, electroencefalográficas, evolutivas y terapéuticas, a la vez que actualizamos los aspectos genéticos y terapéuticos de esta enfermedad. Creemos con este estudio además, colaborar con la presentación de las herramientas de diagnóstico necesarias para su reconocimiento en nuestro medio, su diagnóstico precoz, el tratamiento más adecuado y el asesoramiento genético apropiado para su familia.

Abstract
Rett syndrome is one of the most common causes of mental retardation in females. It is an X linked dominant inherited disorder characterized by regression of language and motor milestones, acquired microcephaly, severe mental retardation and loss of purposeful use of hands. Its hallmark is a repetitive "hand-washing" movement. In the majority of cases, defects on genes MECP2 and CDKL5 have been identified. On the following report we present our first experience involving Rett Syndrome patients, analyzing their main clinical and electroencephalographic features, progression of disease and its treatment. We also make an update of genetics and treatment options. We believe that this study will provide the necessary tools to make an early diagnosis in our environment, reach the most accurate treatment and the appropriate genetic counseling for the families.

Introducción

En 1966 Andreas Rett describió, por primera vez, una encefalopatía progresiva que afectaba exclusivamente a niñas y que se iniciaba hacia el final del primer año de vida, cursando con retardo mental profundo,1 trastorno que posteriormente llevaría su nombre. En 1983 recibió reconocimiento internacional al describirse en 35 familias y definirse sus principales características clínico–evolutivas, denominándola Síndrome de Rett (SR).2

Se trata de una patología hereditaria ligada al cromosoma "X" en forma dominante, en donde los hijos varones afectados no llegarían a nacer vivos o morirían debido a una encefalopatía congénita grave,3 sin embargo algunos casos de mutaciones en varones han sido descritos. En 1999, Amir y colaboradores encontraron, en el 60 % de los SR, mutaciones puntuales en el gen MECP2 (Methyl– CpG binding protein 2 gen) situado en el Xq28.3

Posteriormente, otro gen fue identificado en casos de SR atípico con inicio temprano de su epilepsia en forma de espasmos infantiles, encefalopatía grave y retardo mental: el gen CDKL5 (cyclin-dependent kinase–like 5) en el cromosoma Xp22.4

Nuestro conocimiento indica que no existen publicaciones de estudios clínico–evolutivos sobre la presencia del SR en nuestra sociedad. El objetivo del presente artículo es presentar nuestros primeros seis casos de SR, analizando sus principales características clínicas, electroencefalográficas, evolutivas y terapéuticas. A la vez intentamos actualizar los aspectos genéticos y terapéuticos de esta rara enfermedad.

Material y métodos

Se revisaron las historias clínicas de 6 pacientes femeninas que cumplieron todos los criterios principales y algunos de soporte establecidos para el diagnóstico de SR por el grupo de consenso de Baden Baden (Alemania) en 2002 (Tablas 1 y 2), vistas en el Servicio de Neurología y Unidad de Epilepsia del Hospital Pediátrico "Dr. Roberto Gilbert E." desde marzo de 1999 a enero de 2007. Todas las pacientes fueron

sometidas a electroencefalograma (EEG) bajo sueño inducido con hidrato de cloral al 10% en dosis de 40 – 50 mg/kg. Los EEGs fueron realizados con un equipo digital Nihon Kohden Neurofax EEG 9000 de 16 canales, y la aplicación de electrodos siguiendo el esquema internacional 10–20. En todos los casos se obtuvo estudios de imágenes por tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética de cerebro (RM). En 5 pacientes se realizaron estudios metabólicos de alto riesgo con perfil de acilcarnitinas, aminoácidos plasmáticos y urinarios por cromatografía. En 5 pacientes se obtuvieron niveles de ácido láctico, amonio, CPK, gasometría arterial, función tiroidea, función hepática y renal. Todos nuestros pacientes presentaron epilepsia y fueron medicados con diferentes drogas antiepilépticas (DAE). En ningún paciente fue posible realizar estudios por biología molecular para las mutaciones conocidas.

Criterios Esenciales
Período prenatal y perinatal aparentemente normal.
Desarrollo psicomotor aparentemente normal hasta los 6 meses de vida.
Perímetro cefálico normal al nacer.
Desaceleración del crecimiento cefálico entre los 5 meses y los 4 años.
Pérdida del empleo útil de las manos y del contacto social entre los 6 y 30 meses.
Pérdida del lenguaje adquirido asociado a retraso psicomotor.
Aparición de movimientos estereotipados de las manos.
Anomalías de la marcha o no adquisición de la marcha.

Tabla 1: Síndrome de Rett: Criterios esenciales

Resultados

Las principales características clínico–electroencefalográficas y de imágenes son presentadas en la tabla 3. Se trata de seis pacientes femeninos con un tiempo de seguimiento entre los 10 meses y los 7 años, (media de 3.8 años y mediana de 3.2 años). La edad de inicio de los síntomas varió entre los 8 y 18 meses de vida con una media de 16.3 meses y mediana de 15 meses. La edad de inicio de la epilepsia osciló entre los 18 meses y 5 años, con una media de 3 años. Los tipos más frecuentes de crisis fueron las crisis parciales complejas y las tónico–clónico generalizadas. En cuatro de seis pacientes se registraron episodios de bradipnea con cianosis, seguidas por hiperventilación. En uno de ellos se realizó EEG sin mostrar alteraciones paroxísticas, por lo que fueron interpretadas como episodios de disautonomía. En los 5 pacientes que se realizó estudio metabólico completo, éste resultó normal, a excepción de un paciente que presentó niveles aumentados de homocisteína en orina sin clínica de discrasia sanguínea, evento vascular agregado, alteración ocular, esquelética o cardíaca, y que se encuentra actualmente en investigación.

Criterios de Soporte
Anomalías del ritmo respiratorio y apneas periódicas en vigilia.
Electroencefalograma patológico.
Epilepsia.
Espasticidad con atrofia muscular y distonía.
Trastornos vasomotores.
Escoliosis progresiva o cifosis.
Retraso del crecimiento.
Pies pequeños, hipotróficos y frialdad de los mismos.
Acortamiento del cuarto metacarpo y/o metatarso.
Patrones alterados del sueño, con terrores nocturnos y apneas.
Bruxismo.

Tabla 2: Síndrome de Rett: Criterios de soporte

Por factor económico, una paciente no se realizó ningún estudio en sangre. En 3 de 6 pacientes, el EEG mostró lentificación del trazado de base, y en 3 de 6 pacientes se registraron espigas en regiones fronto–centrales uni o bilaterales, sincrónicas o asincrónicas. En 4 de 6 pacientes, los estudios de imágenes fueron normales, y en 2 de 6 se encontró atrofia difusa a la edad de 5 y 6 años respectivamente. En 4 pacientes fue utilizado el ácido valproico como DAE en monodroga con buen control de las crisis, y en un paciente se lo utilizó como terapia combinada con topiramato, asociación que permitió el buen manejo de una epilepsia de difícil control. Un paciente recibió fenitoína con igual resultado. En el último control, solo un paciente –de 9 años de edad– mantiene una marcha torpe, lenta y francamente atáxica. Todos nuestros pacientes presentaron una microcefalia adquirida, pero por dificultades en la recolección de la información, no fue posible identificar la edad de inicio de la misma. Todos tuvieron gran compromiso del lenguaje, y en dos de ellos, su lenguaje expresivo es prácticamente nulo, con emisión únicamente de sonidos guturales. Sin embargo, son capaces de responder al llamado con fijación ocular. Todos presentaron el típico movimiento estereotipado de las manos en forma de “lavado” o torsión, con pérdida de su uso dirigido a un propósito. Solo en un caso, la paciente es capaz todavía de asir objetos con una mano pero por muy corto tiempo, para luego efectuar el típico movimiento.

Pacientes	Edad Inicio de Sintomatología	EEG	Imágenes: TAC - RM	Tratamiento
Caso 1	18 meses	Espigas fronto-centrales bilaterales sincrónicas y asincrónicas con paroxismo punta onda generalizado.	Atrofia difusa	Ácido Valproico Topiramato
Caso 2	21 meses	Lentificación difusa del trazado de base.	Normal	Ácido Valproico
Caso 3	15 meses	Espigas frontocentrales bilaterales independientes poco frecuentes.	Atrofia lóbulo frontal.	Ácido Valproico
Caso 4	8 meses	Espigas frontocentrales izquierdas.	Normal	Ácido Valproico
Caso 5	18 meses	Lentificación sin foco ni paroxismo.	Normal	Fenitoina Risperidona
Caso 6	18 meses	Salvas breves de ondas lentas generalizadas.	Normal	Ácido Valproico

Tabla 3: Síndrome de Rett: Presentación de principales características

Discusión

El SR pertenece, probablemente, a los trastornos del desarrollo del sistema nervioso central más que a las encefalopatías degenerativas,5 puesto que no hay evidencia patológica de degeneración y después de varios años existe una estabilización clínica. Constituye una de las causas más frecuentes de retardo mental en niñas,6 aunque en nuestro medio se vería superada por aquellos pacientes con retardo mental secundario a hipoxia perinatal.

En 1985, Hagberg et al,7 delinearon los criterios de inclusión y exclusión para el SR, y que posteriormente se redefinieron en una nueva reunión del grupo de consenso del SR que tuvo lugar en Baden Baden.8 Básicamente esta enfermedad está caracterizada por seguir cuatro estadios clínicos:9

Estadio 1. Consiste en un deterioro psicomotor progresivo en niñas que se inicia aproximadamente a los 6 meses de vida y que, hasta ese momento eran normales, aunque puede observarse una hipotonía muscular y un discreto retardo madurativo previo.10,11 El deterioro psicomotor puede darse en brotes que a menudo coinciden con infecciones triviales concomitantes, y que evoluciona progresivamente desde los 6 hasta los 18 meses de edad. El perímetro cefálico, normal al nacer, presenta una detención en su crecimiento configurando una microcefalia adquirida y el comportamiento se modifica.

Estadio 2. Esta primera fase de estancamiento, va seguida de un deterioro rápido de las funciones mentales adquiridas, pérdida de los elementos del lenguaje sobre todo el expresivo y regresión autista. Luego aparece el signo más característico de este síndrome que es la pérdida del uso pragmático de las manos y reemplazado por estereotipias de frotamiento o de torsión en forma de “lavado de manos” y golpeteo (Figuras 1 a 4).

Estadio 3. Fase de estabilización aparente, que puede durar años. Puede haber disminución de la forma de autismo con funciones residuales que pueden presentar cierta mejoría. En esta fase es común la aparición de las crisis epilépticas. Una ataxia respiratoria con alternancia de apnea y de accesos de hiperventilación es la regla.10, 11

Estadio 4. Deterioro motor tardío, con declinación de funciones motoras como la marcha, sin embargo, en

ocasiones las funciones mentales residuales se mantienen conservadas. Puede durar muchos años.

Es necesario excluir que el paciente presente antecedentes de retardo del crecimiento intrauterino, visceromegalias o presencia de enfermedad de acúmulo, retinopatía o atrofia óptica, microcefalia congénita, daño cerebral debido a causa perinatal, trastorno metabólico o existencia de problemas neurológicos debido a infecciones graves o traumatismos cerebrales.8, 12

Sin embargo, el 15 al 20% de los casos no sigue esta forma “clásica” de presentación clínica, sino que lo hace en forma “atípica”, como la forma de inicio temprano con espasmos infantiles y retardo mental relacionada con el gen CDKL5; formas frustras en las que el deterioro psicomotor aparece más tarde y el lenguaje puede estar conservado; y de regresión tardía, con un retardo mental inespecífico, y regresión con cumplimiento del fenotipo característico entre los 10 y 15 años.13

No obstante, desde la descripción de los primeros casos, el delineamiento de las formas típicas y el reconocimiento de las formas atípicas, el espectro clínico del SR parece ser mucho más amplio de lo hasta ahora conocido. Tal es el caso de la aparición de SR en varones con mutación en el gen MECP2.14 Igualmente ocurre con las similitudes clínicas y genéticas con ciertas formas de autismo,
reconociéndose que ambas patologías tienen un trastorno en la sinaptogénesis con disminución en el número de dendritas,15 y el hallazgo de mutaciones en el 3’UTR del gen MECP2, aunque esto último está por confirmarse en estudios en curso.16

Siguiendo el orden de la discusión, ante la variabilidad de la expresión fenotípica clínica del SR como consecuencia de las mutaciones en el gen MECP2, se pensó que también podría tener relación con ciertas formas de retardo mental inespecífico ligadas al cromosoma “X”,17, 18 aunque esto fue discutido en otros estudios.13, 19, 20

Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 4

Figuras 1 a 4: Secuencia de movimientos estereotipados de las manos en una paciente con Síndrome de Rett.

Por último, niñas con SR tienen características fenotípicas similares al Síndrome de Angelman en quienes se han encontrado mutaciones en el gen MECP2.21 Así mismo se han detectado niñas con mutaciones en el gen MECP2 y cambios en la región 15q11–q1322, y el hallazgo de defectos en la expresión de los genes UBE3A/E6AP (Angelman) y GABA3 (15q11–q13) en pacientes con mutaciones en el gen MECP223, lo que pone de manifiesto lo estrechamente relacionado que están ambos síndromes, y el entrecruzamiento de los defectos de desregulación en la expresión de estos genes en el neurodesarrollo postnatal.24

La herencia en el SR es dominante ligada al X, siendo fatal en varones. En cambio, en las mujeres se presentaría una inactivación de uno de los dos cromosomas X. Esto último, junto al porcentaje de cromosomas X mutados, sería el responsable de su amplia expresividad fenotípica clínica. En el 99% de los casos, las mutaciones son de novo o esporádicas, y en casos de recurrencia familiar pueden ser debidas a mosaicismos germinales que pueden incluso ser de origen paterno,25, 26 o provenir de una madre fenotípicamente normal con una inactivación preferencial de su cromosoma X mutado.27

Posteriormente, otro gen fue relacionado al SR en pacientes con una forma de inicio precoz de epilepsia, o espasmos infantiles y retardo mental severo: el gen CDKL5 (cyclin–dependent kinase-like 5) ó también llamado STK9 (serine/threonine kinase 9) en el cromosoma Xp22.4, 28, 29, 30, 31, 32 Sin embargo, su espectro clínico impresiona mucho más amplio de lo que parece, pues ha sido identificado en pacientes mujeres con esta forma peculiar de inicio precoz de su epilepsia, retardo mental severo sin fenotipo de SR.33

Un tercer gen ha sido identificado en un caso de SR con mutación autosómica, localizado en el cromosoma 1p denominado Netrin G1(NTNG1) o “Laminet1”,34 aunque un mayor número de casos serían necesarios para su consideración como gen candidato.

Por factor económico, en nuestro estudio no pudimos realizar análisis molecular para alguna de estas mutaciones.

La epilepsia es muy frecuente en el SR. Está presente en más del 50% de los casos, aunque este porcentaje puede sobrepasar el 90%, como en la serie presentada por Steffenburg y colaboradores (2001) en pacientes entre los 5 y 55 años de vida con SR.35 En nuestros casos, la epilepsia estuvo presente en el 100% de ellas. Las crisis aparecen alrededor de los 4 años de vida y los tipos más frecuentes de crisis constituyen las crisis parciales complejas, tónico–clónicas, tónicas y mioclónicas. Las crisis parciales complejas y generalizadas están presentes en más del 60% de los casos, y la refractariedad a drogas antiepilépticas puede sobrepasar el 50%. La severidad del cuadro epiléptico tiende a disminuir después de los 20 años de vida.35

Las manifestaciones electroencefalográficas han sido plenamente detalladas en numerosos estudios publicados anteriormente.36-47 Básicamente se resumen en lo siguiente:

Período 1. Por lo general el EEG es normal, aunque puede encontrarse, bajo sueño, alguna actividad epileptiforme.

Período 2. Enlentecimiento del trazado de base con aparición de elementos focales en áreas centrales o centro–temporales, con características morfológicas muy parecidas a las de la epilepsia benigna de la niñez con espigas centro–temporales.

Período 3. Mayor enlentecimiento del trazado de base con aparición de ondas agudas multifocales.

Período 4. La actividad epileptiforme se hace mucho más frecuente, especialmente durante el sueño, aunque en algunos pacientes puede desaparecer.

El trazado de base es aún mucho más lento.

En cuanto al tratamiento con DAE, un reciente estudio analizó el efecto de tres drogas como monoterapia en 110 pacientes con SR: carbamazepina, sulthiamo y valproato, encontrando resultados estadísticamente significativos a favor de la carbamazepina y, en segundo lugar, del sulthiamo en el control de las crisis.48 Este mismo estudio, además, recalca el hecho de que el valproato por su vía de acción relacionada fisiopatológicamente con el gen MECP 2 por un fenómeno de hiperacetilación de las histonas, podría agravar el estado de la enfermedad. Esto explicaría igualmente la baja eficacia de la politerapia en el SR, en donde muy frecuentemente estaría incluído el valproato como droga añadida.

Curiosamente, en nuestra casuística, cinco pacientes recibieron ácido valproico con buen control de las crisis y sin experimentar deterioro o empeoramiento de su estado neurológico. Sin embargo, el número pequeño de casos y el poco tiempo de seguimiento de los mismos, no nos permite elaborar una conclusión al respecto.

La lamotrigina también ha sido utilizada como monoterapia o en combinación con resultados favorables. Uldall y colaboradores, (1993) reportaron cuatro pacientes con SR, tres de ellos con medicación concomitante y el restante con lamotrigina en monoterapia. Todos experimentaron una reducción al menos

del 50% de las crisis, pero ninguno estuvo libre de crisis.49 Posteriormente Stenbomy y colaboradores, (1998) reportaron 12 niñas con SR en quienes, 5 de ellas únicamente presentaron epilepsia, el resto fue medicado con lamotrigina para evaluar su efecto sobre las funciones motoras. De estas, cinco pacientes medicadas con lamotrigina, en combinación o como monoterapia, presentaron un efecto favorable en el 48% y 59% respectivamente.50

Topiramato es otra DAE empleada en el SR ya sea en monoterapia o en combinación, tal como lo reporta un estudio sobre ocho pacientes,51 con resultados favorables en todos ellos. La dieta cetogénica igualmente ha sido utilizada en el SR con efectos alentadores.52, 53 Finalmente, la estimulación del nervio vago fue utilizada en 7 niñas con SR y epilepsia refractaria. Seis niñas presentaron, al año de seguimiento de haber sido implantado el dispositivo, una reducción del 50% de las crisis, mejorando su calidad de vida.54

Por otro lado, hasta la fecha, no existe un tratamiento específico para el SR, que sea capaz de evitar la pérdida de pautas madurativas o la instalación de su cuadro conductual con deterioro cognitivo. Sin embargo, se ha probado con ciertas drogas que pueden tener algún efecto benéfico sobre la calidad de vida o evitar desenlaces fatales. La suplementación con L–acetilcarnitina, en un estudio comparativo en niñas con SR, demostró tener un efecto benéfico sobre la frecuencia cardíaca y podría tener un efecto preventivo sobre la muerte súbita, debido a la disautonomía frecuentemente vista en el SR.55

Los episodios disautonómicos de ataxia respiratoria y taquipnea, que llevan a una hipocapnea responsable de episodios paroxísticos no epilépticos (vacant spell), han sido tratados con éxito usando carbogen, una mezcla de 5% de dióxido de carbono y 95% de oxígeno, evitando dichos eventos catalogados como “episodios anormales de activación espontánea del tronco cerebral”.56 Y los trastornos del sueño han sido tratados con Pipamperona (5- hidroxitriptófano), un antagonista de los receptores tipo 2.

Otro estudio demostró bajos niveles en líquido cefalorraquídeo de 5–metiltetrahidrofolato (5MTHF) en 8 de 16 pacientes con SR y epilepsia, mientras que en 4 de ellos sin epilepsia mostraron niveles normales de 5MTHF. Seis de los ocho pacientes con epilepsia fueron medicados con ácido folínico, mejorando notablemente su cuadro epiléptico.57

Por último, la melatonina, una hormona fisiológica del sueño, administrada entre 3 y 5 mg/día al momento de acostarse, mejoró drásticamente los ciclos del sueño en pacientes con SR, e indirectamente incidió sobre un mejor control de las crisis epilépticas.58

Conclusión

El presente trabajo constituye nuestra primera experiencia en el seguimiento de un grupo de pacientes con SR, y pensamos que sería importante presentarlo a nuestra comunidad recalcando en sus manifestaciones clínicas, pero así mismo dejando claro nuestras limitaciones en la ejecución de estudios por biología molecular. Creemos importante continuar con el seguimiento de nuestros pacientes tratados con valproato y estar atentos a la aparición de signos de empeoramiento de su cuadro. Igualmente consideramos interesante la suplementación con ácido folínico en aquellos casos de SR asociado a epilepsia de difícil control hasta que la dieta cetogénica sea una realidad en un futuro cercano en nuestra Unidad de Epilepsia.

Finalmente, nuestro objetivo ha sido colaborar presentando los instrumentos que creemos necesarios para el reconocimiento del SR en nuestro medio, su diagnóstico precoz, el tratamiento más adecuado y el asesoramiento genético apropiado para su familia.

Bibliografía

1. Rett A. Ueber ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrome bey hyperammoniamie in Kindersalter. Wien Med Wschr 1966; 116: 723–738.

2. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A pregressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett’s syndrome: report of 35 cases. Ann Neurol 1983; 14: 471–479.

3. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett síndrome is caused by mutations in X–linked MECP2, encoding methyl–CpG–binding protein 2. Nature Genet 1999; 23: 185– 88.

4. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OLD, Archer H, Evans J, Clarke A, Pelka GJ, Tam PP, Watson C, Lahooti H, Ellaway CJ, Bennets B, Leonard H, Gecz J. Mutations of CDKL5

cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. Am J Hum Genet 2004; 75: 1079–1093.

5. Hagberg B. Rett's syndrome. Clinical nd biological aspects (Clinic in Developmental Medicine. N° 127. London, Mac Keith Press.

6. Hagberg B, Harberg G. Rett syndrome: epidemiology and geographical variability. Eur Child Adolesc Psychiatry 1997; 6(Suppl 1): 5–7.

7. Hagberg B, Goutieres F, Hanefeld F, Rett A, Wilson J. Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. Brain Dev 1985; 7: 372–373.

8. 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: 293–297.

9. Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002; 8: 61–65.

10. Aicardi J. Síndrome de Rett (Autismo, demencia, pérdida del uso voluntario de las manos). En: Fejerman N, Fernández Álvarez E, eds. Neurología Pediátrica 2° edición. Buenos Aires – Argentina: Editorial Médica Panamericana S.A. 1997: pág. 393.

11. Fejerman N, Fernández Álvarez E, eds. Neurología Pediátrica 2° edición. Buenos Aires – Argentina: Editorial Médica Panamericana S.A. 1997.

12. Weaving LS, Ellaway CJ, Gécz J, Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update. J Med Genet 2005; 42: 1–7.

13. Tejada MI. Síndrome de Rett: actualización diagnóstica, clínica y molecular. Rev. Neurol. (Barcelona) 2006; 42 (Supl 1): S55–S59.

14. Zeev BB, Yaron Y, Schanen NC, Wolf H, Brandt N, Ginot N, et al. Rett syndrome: clinical manifestations in males with MECP2 mutations. J Child Neurol 2002; 17: 20–24.

15. Neul JL, Zoghbi HY. Rett syndrome: a prototypical neurodevelopmental disorder. Neuroscientist 2004; 10: 118–128.

16. Shibayama A, Cook EH, Feng J, Glanzmann C, Yan J, Craddock N, et al. MECP2 structural and 3'–UTR variants in schizophrenia, autism and other psychiatric disease: a possible association with autism. Am J Med Genet 2004; 128B: 50–53.

17. Orrico A, Lam CW, Galli L, Dotti MT, Hayek G, Tong SF, et al. MECP2 mutation in male patients with nonspecific X–linked mental retardation. FEBS 2000; 481: 285–288.

18. Gomot M, Gendrot C, Verloes A, Raynaud M, David A, Yntema HG, et al. MECP2 gene mutation in nonsyndrome X–linked mental retardation: phenotypegenotype correlation. Am J Hum Genet 2003; 123A: 129–139.

19. Kleefstra T, Yntema HG, Nillesen WM, Oudakker AR, Mullaar RA, Geerdink N, et al. MECP2 analysis in mentally retarded patients: implications for routine DNA diagnostic. Eur J Hum Genet 2004; 12: 24–28.

20. Yntema HG, Kleefstra T, Oudakker AR, Romein T, De Vries BB, Nillesen W, et al. Low frequency of MECP2 mutations in mentally retarded males. Eur J Hum Genet 2002; 10: 487–490.

21. Watson P., Black G., Ramsden S., Barrow M., Super M., Kerr B., et al. Angelman syndrome phenotype associated with mutations in MECP2, a gene encoding a methyl CpG binding protein. J Med Genet 2001; 38: 224–228.

22. Longo J, Russo L, Meloni I, Ricci I, Arani F, Pescucci C, et al. Three Rett patients with both MECP2 mutation and 15q11–13 rearrangements. Eur J Human Genet 2004; 12: 682–685.

23. Hitchins MP, Rickard S, Dhalla F, De Vries BB, Winter R, Pembrey ME, et al. Investigation of UBE3A and MECP2 in Angelman syndrome(AS) and patients with features of AS. Am J Med Genet 2004; 125: 167–172.

24. Segawa M, Nomura Y. Rett syndrome. Curr Opin Neurol 2005; 18: 97–104.

25. Gill H, Cheadle JP, Maynard J, Fleming N, Whatley S, Cranston T, et al. Mutation analysis in the MECP2 gene and genetic counseling for Rett syndrome. J Med Genet 2003; 40: 380–384.

26. Thomas GH. High male: female ratio of germ-line mutations: an alternative explanation for postulated gestational lethality in males in X–linked dominant disorders. Am J Hum Genet 1996; 58: 1364 –1368.

27. Villard L, Levy N, Xiang F, Kpebe A, Labelle V, Chevillard C, et al. Segregation of a totally skewed pattern of X chromosome inactivation in four familial cases of Rett syndrome without MECP2 mutation: implications for the disease. J Med Genet 2001; 38: 435–442.

28. Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, Hollway G, Schwinger E, Kubart S, Menzel C, Hoeltzenbein M, Tommerup N, Eyre H, Harbord M, Haan E, Sutherland GR, Ropers HH, Gecz J. Disruption of the serine/ threonine kinase 9 gene causes severe X–linked infantile spasms and mental retardation. Am J Hum Genet 2003; 72: 1401–1411.

29. Evans JC, Archer HL, Colley JP, Ravn K, Nielsen JB, Kerr A, Williams E, Christodoulou J, Gecz J, Jardine PE, Wright MJ, Pilz DT, Lazarou L, Cooper DN, Sampson JR, Butler R, Whatley SD, Clarke AJ. Early onset seizures and Rett-like features associated with mutations in CDKL5. Eur J Hum Genet 2005; 13: 1113–1120.

30. Mari F, Azimonti S, Bertoni I, Bolognese F, Colombo E, Caselli R, Scala E, Longo I, GrossoS, Pescucci C, Ariani F, Hayek G, Bolestri P, Bergo A, Badaracco G, Zappella M, Broccoli V, Renieri A, Kilstrup–Nielsen C, Landsberger N. CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early–onset seizure variant of Rett syndrome. Hum Mol Genet 2005; 14: 1935–1946.

31. Scala E, Ariani F, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Longo I, Meloni I, Giachino D, Brutini M, Hayek G, Zappella M, Renieri A. CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. J Med Genet 2005; 42: 103–107.

32. Tao J, Van Esch H, Hagedon-Greiwe M, Hoffman K, Moser B, Raynaud M, Sperner J, Fryns JP, Schwinger E, Gecz J, Ropers HH, Kalscheuer VM. Mutation in the X–linked ciclin–dependent kinase-like 5(CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. Am J Hum Genet 2004; 75: 1149–1154.

33. Archer HL, Evans J, Colley J, Newbury–Ecob R, O'Callaghan F, Huyton M, O'Regan M, Tolmie J, Sampson J, Clarke A, Osborne J. CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. J Med Genet 2006; 43: 729–734.

34. Borg I, Freude K, Kubart S, Hoffman K, Menzel C, Laccon F, et al. Disruption of Netrin G1 by a balanced chromosome translocation in a girl with Rett syndrome. Eur J Human Genet 2005; 13: 921–27.

35. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. Acta Paediatr 2001; 90: 34–39.

36. Ishizaki A. Electroencephalographical study of the Rett syndrome with special reference to the monorhythmic theta activities in adult patients. Brain Dev 1992; 14(Suppl): S31–S36.

37. Ishizaki A, Inoue Y, Sasaki H, Fukuyama Y. Longitudinal observation of electroencephalograms in the Rett syndrome. Brain Dev 1989; 11: 407–412.

38. Niedermeyer E, Naidu S. Furher EEG observations children with the Rett syndrome. Brain Dev 1990; 12: 53–54.

39. Niedermeyer E, Rett A, Renner H, Murphy M, Naidu S. Rett syndrome and the electroencephalogram.

Am J Med Genet 1986; 1(Suppl): 195–199.

40. Niedermeyer E, Naidu SB, Plate C. Unusual EEG theta rhythms over central region in Rett syndrome: considerations of the underlying dysfunction. Clin Electroencephalogr 1997; 28: 36–43.

41. Hagne I, Witt–Engerstrom I, Hagberg B. EEG development in Rett syndrome. A study of 30 cases. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1989; 72: 1–6.

42. Verna NP, Chheda RL, Nigro MA, Hart ZH. Electroencephalographic finding in Rett syndrome. Electroencephalogr Clin Neurolphysiol 1986; 64: 394 – 401.

43. Glaze DG, Frost Jr. JD, Zoghby HY, Percy AK. Rett's syndrome. Correlation of electroencephalographic characteristics with clinical staging. Arch Neurol 1987; 44: 1053–1056.

44. Garofalo EA, Drury I, Goldstein GW. EEG abnormalities aid diagnosis of Rett syndrome. Pediatric Neurol. 1988; 4: 350–353.

45. Ho HH, Wong PK, Robertson R. Rett syndrome: clinical profile and EEG abnormalities. Clin Invest Med 1988; 11: 234–241.

46. Robb SA, Harden A, Boyd SG. Rett syndrome: an EEG study in 52 girls. Neuropediatrics 1989; 20: 192–195.

47. Laan LA, Brouwer OF, Begeer CH, Zwinderman AH, Van Dijk JG. The diagnostic value of the EEG in Angelman and Rett syndrome at a young age. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 106: 404– 08.

48. Huppke P, Köhler K, Brockmann K, Stettner GM, Gärtner J. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. Eur J Paediatric Neurol 2007; 11: 10–16.

49. Uldall P, Hansen FJ, Tonnby B. Lamotrigina in Rett syndrome. Neuropediatrics 1993; 24: 339–340.

50. Stenbom Y, Tonnby B, Hagberg B. Lamotrigina in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study. Eur Child Adolesc Psychiatry 1998; 7: 49–52.

51. Goyal M, O'Riordan MA, Wiznitzer M. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett syndrome. J Child Neurol 2004; 19: 588–591.

52. Haas RH, Rice MA, Trauner DA, Merrit TA. Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. Am J Med Genet 1986; 1(Suppl): 225–246.

53. Liebhaber GM, Riemann E, Baumeister FA. Ketogenic diet in Rett syndrome. J Child Neurol 2003; 18: 74–75.

54. Wilfong AA, Schultz R. Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome. Dev Med Child Neurol 2006; 48: 683– 686.

55. Guideri F, Acampa M, Hayek Y, Zapella M. Effects of Acetyl-L-carnitine on Cardiac Dysautonomia in Rett Syndrome: Prevention of Suden Death? Pediatric Cardiology 2005; 26: 574 – 577.

56. Smeets EE, Julu PO, van Waardenburg D, Engerstrom IW, Hansen S, Apartopoulos F, Curfs LM, Schrander- Stumpel CT. Management of a severe forceful breather with Rett syndrome using carbogen. Brain Dev 2006; 28(10): 625–632.

57. Ormazabal A, Artuch R, Vilaseca MA, Aracil A, Pineda M. Cerebroespinal fluid concentrations of folato, biogenic amines and pterins in Rett síndrome: treatment with folinic acid. Neuropediatrics 2005; 36(6): 380–385.

58. Miyamoto A, Oki J, Takahashi S, Okuno A. Serum melatonin kinetics and long-term melatonin treatment for sleep disorders in Rett syndrome. Brain Dev 1999; 21(1): 59–62.