



Síndrome de Rett en un lactante varón con variante patogénica en *MECP2*

Rett syndrome in a male infant with pathogenic variant in MECP2

Juan Esteban Cote-Orozco,* Natalia Martínez-Córdoba,† Isabella Lince-Rivera,‡ Jorge Luis Córdoba-Gravini§

* Neurólogo pediatra. Hospital Militar Central; † Residente de Neurología Pediátrica. Universidad Militar Nueva Granada; § Fellow Neurología Pediátrica. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Introducción: el gen de la proteína 2 de unión a metil-CpG (*MECP2*) se encuentra en el cromosoma Xq28. El síndrome de Rett (SR) se presenta cuando existe una mutación en este gen, el cual afecta predominantemente a mujeres; sin embargo, también puede ocurrir en los hombres. **Objetivo:** describir las características clínicas de un paciente masculino con SR. **Presentación del caso:** paciente de siete meses de edad, quien desde el nacimiento tuvo crisis convulsivas. A los cuatro meses presentó regresión del neurodesarrollo, movimientos coreodistónicos, detención de crecimiento cefálico, síntomas disautonómicos y alteraciones en patrón respiratorio, todo lo cual era sugestivo de encefalopatía progresiva. Se descartaron etiologías metabólicas e infecciosas. El estudio genético evidenció variante patogénica c.806del (p.Gly269Alafs*20) en *MECP2*, comprobando el diagnóstico de SR. El paciente continuó con deterioro hasta fallecer. **Conclusión:** el SR en varones tiene un pronóstico más desfavorable que en mujeres, pero las características clínicas son similares.

Palabras clave: síndrome de Rett, encefalopatía, retraso del neurodesarrollo, variante patogénica, *MECP2*.

ABSTRACT

Introduction: the methyl-CpG binding protein 2 (*MECP2*) gene is located on chromosome Xq28; Rett syndrome (RS) occurs when there is a mutation in this gene. RS predominantly affects women; however, it can also occur in men. **Objective:** to describe the clinical characteristics of a male patient with RS. **Presentation of case:** seven-month-old male patient, who had seizures since birth. At four months he presented neurodevelopmental regression, choreoathetotic movements, lack of head growth, dysautonomic symptoms and alterations in respiratory pattern, all of which were suggestive of progressive encephalopathy. Metabolic and infectious etiologies were ruled out. The genetic study revealed pathogenic variant c.806del (p.Gly269Alafs*20) in *MECP2*, confirming the diagnosis of SR. The patient continued to deteriorate until he died. **Conclusion:** RS in men has a more unfavorable prognosis than women, but the clinical characteristics are similar.

Keywords: Rett syndrome, encephalopathy, neurodevelopmental delay, pathogenic variant, *MECP2*.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Rett (SR), descrito en 1966 por Andreas Rett y definido clínicamente por Bengt Hagberg en 1983,¹ es un trastorno del neurodesarrollo que afec-

ta casi exclusivamente a niñas, con un curso clínico caracterizado por regresión de habilidades previamente adquiridas posterior a un desarrollo normal, desaceleración del crecimiento cefálico, anomalías en la marcha, pérdida de los movimientos propositivos de

Correspondencia: Natalia Martínez-Córdoba, E-mail: nataliamartinezc@hotmail.com

Citar como: Cote-Orozco JE, Martínez-Córdoba N, Lince-Rivera I, Córdoba-Gravini JL. Síndrome de Rett en un lactante varón con variante patogénica en *MECP2*. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(4): 156-161. <https://dx.doi.org/10.35366/114766>



las manos (a menudo reemplazados por movimientos estereotípicos repetitivos en línea media, tipo “lavado de manos”), pérdida del habla, anomalías en la respiración, entre otros.²

Este síndrome tiene como causa principal a las variantes patogénicas en el gen *MECP2*, el cual está situado en el cromosoma X y codifica a la proteína 2 de unión a metil-CpG. Esta proteína nuclear básica se expresa ampliamente en el cerebro.³ Su alteración produce cambios en la expresión de una gran cantidad de genes, desregulación en el sistema de neurotransmisores y compromiso de células y circuitos cerebrales. El deterioro en la capacidad proliferativa y la acumulación de daños en ADN no reparado son las razones del deterioro neurológico.³

Las variantes en el gen *MECP2* fueron identificadas en 1999, las cuales pueden ser desde mutaciones de un solo nucleótido hasta grandes delecciones.⁴ Originalmente se pensó que los varones afectados con variantes patológicas en *MECP2* no sobrevivían, sin embargo, informes posteriores han mostrado casos esporádicos con diferentes fenotipos, como los descritos en la *Tabla 1*.⁵⁻⁷

Se desconoce la incidencia en los varones, en parte debido a su baja supervivencia. Una revisión sistemática realizada en Texas en 2015 encontró que la ocurrencia de SR en hombres no tiene relación con la raza.⁸

En una serie de ocho pacientes masculinos con variantes en *MECP2* publicada por Inuzuka y colaboradores,⁷ siete presentaron epilepsia, cinco con encefalopatía neonatal grave, cinco con retraso global del desarrollo. Los trastornos motores, caracterizados por movimientos balísticos, mioclónicos o coreiformes no se relacionaron con crisis; en cuatro pacientes hubo episodios de apnea, y sólo uno presentó signos piramidales (parkinsonismo).

En este artículo informamos sobre un paciente masculino con cuadro clínico de encefalopatía progresiva que inició de manera temprana, en quien se confirmó SR por la identificación de variante patogénica en el gen *MECP2*.^{9,10}

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de siete meses de edad, producto de tercera gestación de padres jóvenes no consanguíneos. La madre con antecedente de aborto dos años antes del nacimiento del paciente, pero en el primer embarazo siete años antes no hubo complicaciones.

El paciente nació por cesárea por presentación podálica a las 37 semanas de gestación, con peso y talla adecuados. En la etapa neonatal requirió ventilación con presión positiva y estancia en unidad de cuidados intensivos neonatales durante 48 horas, donde presentó una crisis convulsiva de características focales clínicas. El electroencefalograma evidenció ondas puntas de mediano a elevado voltaje en región centro-parietal izquierda, con una actividad de base lenta y poco organizada, por lo cual se inició manejo con fenobarbital, que fue reemplazado posteriormente por oxcarbazepina.

En su desarrollo psicomotor, presentó sonrisa social, seguimiento visual y auditivo al mes de vida, agarres palmares de objetos y sostén cefálico a los tres meses. A los cuatro meses inició con regresión en su desarrollo y eventos de apneas, sin un predominio de horario o desencadenante específico; además de detención en el crecimiento pondo-estatural y del perímetro cefálico. Asimismo, inició con movimientos coreo-distónicos de cabeza y extremidades. Durante estos cuatro meses había presentado ocho hospitalizaciones por problemas respiratorios, sin requerimiento de ventilación

Tabla 1: Características de pacientes masculinos con síndrome de Rett y variante patogénica en *MECP2*.

Grupos de pacientes	Características clínicas
1. Niños con SR clásico o atípico	Síntomas similares al síndrome de Rett en mujeres
2. Encefalopatía neonatal	Desaceleración en crecimiento, microcefalia, hipotonía con posterior hipertonia, alteraciones en la deglución, trastornos del movimiento, regresión del desarrollo, encefalopatía neonatal, trastornos respiratorios, crisis focales, reflujo gastroesofágico. Muerte en los primeros dos años
3. Encefalopatía progresiva	Hipotonía, discapacidad intelectual severa, infecciones pulmonares recurrentes, alteración en la marcha, crisis, espasticidad progresiva; 50% muere antes de los 25 años
4. Deterioro cognitivo	Discapacidad intelectual no progresiva, en algunas ocasiones asociadas a alteraciones motoras

SR = síndrome de Rett.

Adaptado de: Kankirawatana P et al.¹¹ Pascual-Alonso A et al.¹²



Figura 1:

Fotografía del paciente con evidencia de pabellones auriculares de implantación baja, cabello escaso y ralo, labios finos.

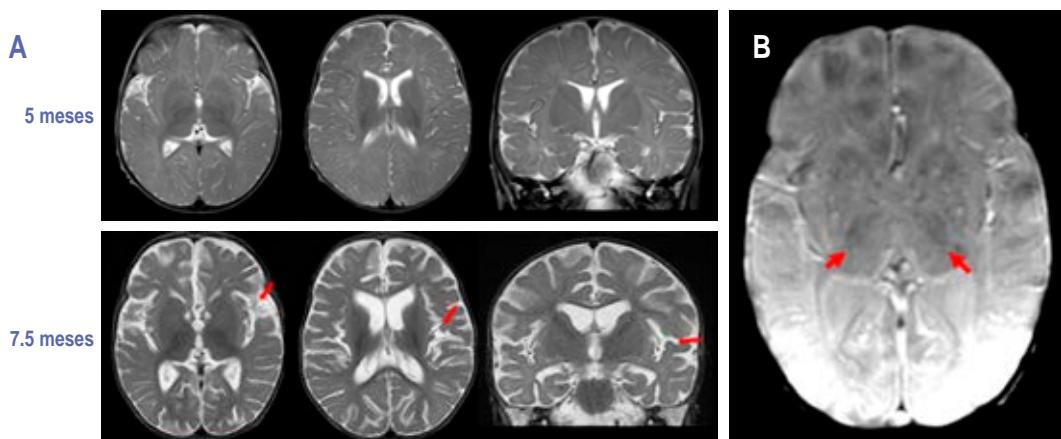


Figura 2: Resonancia cerebral simple. Imágenes potenciadas en T2 de cortes axiales y coronales. **A)** A los cinco meses siendo normal (arriba); a los 7.5 meses de edad (abajo) donde se observa atrofia por disminución del volumen de la sustancia gris y blanca de forma difusa. **B)** Se observó hipointensidad putaminal en secuencia de susceptibilidad magnética, sugiriendo un depósito anormal de hierro.

mecánica. A los cinco meses, una imagen de resonancia magnética (IRM) cerebral se reportó normal.

A los siete meses, se encontró con microcefalia (perímetro cefálico de 37.6 cm, -5 desviaciones típicas [DT], desnutrición aguda moderada (peso de 3,860 kg y talla de 56 cm; con peso para la talla a -2.79 DT). Neurológicamente presentaba ausencia de seguimiento visual y auditivo, hipotonía axial, hipertonia apendicular, hiperreflexia generalizada, sin sostén cefálico ni agarre de objetos; se observaron movimientos coreo-distónicos de cabeza y miembros superiores que no mejoraban con estímulos táctiles. En otros hallazgos de la exploración física se encontró que los pabellones auriculares tenían implantación

baja, el cabello escaso y ralo, paladar ojival, mentón puntiagudo y labios finos (*Figura 1*).

Por el deterioro cognitivo y motor asociado a los movimientos anormales se consideró como posibilidad que el paciente presentaba una encefalopatía progresiva, por enfermedad degenerativa del sistema nervioso central. La evaluación metabólica (ácido láctico, amonio, ácido pirúvico, ácidos orgánicos de cadena corta y media en orina, ácidos grasos de cadena larga en plasma, aminoácidos en sangre, aminoácidos en orina, electrolitos en sudor, gases arteriales, proteína-fosfoquinasa sérica) fue normal, así como el perfil tiroideo, hepático e inmunológico. Una nueva IRM de cerebro confirmó pérdida de volumen de la sustancia blanca, atrofia difusa, con

incipiente depósito de material ferroso en *globus pallidus*; con estos datos se sospechó neurodegeneración con acumulación de hierro con presentación muy temprana (*Figura 2*). Sin embargo, dado que la sintomatología era inespecífica, se realizó un panel genético dirigido a leucodistrofias y leucoencefalopatías, confirmando la presencia de una variante patogénica *de novo* en *MECP2* c.806del (p.Gly269Alafs*20) en hemicigosis, compatible con SR.

Posteriormente y hasta los 18 meses de edad, el paciente estuvo en manejo interdisciplinario por pediatría, genética, neurología, psiquiatría infantil y cuidados paliativos; quienes instauraron medidas terapéuticas orientadas a mejorar su calidad de vida y apoyo a sus cuidadores. Sin embargo, el paciente progresivamente se fue deteriorando, con disfagia para sólidos y líquidos, aumento en frecuencia de las apneas y movimientos hipercinéticos, aparición de disautonomías e infecciones respiratorias recurrentes, para finalmente fallecer.

Aspectos éticos: la madre otorgó el consentimiento por escrito para la publicación del caso.

DISCUSIÓN

Aunque 97% de las mutaciones en *MECP2* causan los casos clásicos de SR, se han descrito diferentes fenotipos clínicos.¹ RettBASE es una base de datos que reúne las variantes de *MECP2*, en donde hasta el momento se han reportado 419 pacientes masculinos con mutaciones en *MECP2* correspondientes al 8.8% del total.⁹ Las variantes son similares entre hombres y mujeres, desde cambios de un solo nucleótido hasta delecciones; las mutaciones más comunes están en el marco de lectura (delecciones/duplicaciones).⁹

El espectro clínico del SR va desde encefalopatía neonatal con muerte prematura, pasando por signos piramidales y signos de parkinsonismo, deterioro intelectual y psicomotor leve, no siempre relacionados con un fenotipo de Rett clásico.¹³

Nuestro paciente presentó una sintomatología de encefalopatía progresiva temprana con movimientos anormales coreicos causada por una variante *MECP2* c.806del (p.Gly269Alafs*20), la cual ha sido reportada en otros cuatro pacientes masculinos, todos con una presentación similar. El primero fue informado por Wan y colegas,⁴ el cual falleció tempranamente por presentar encefalopatía congénita; era hermano de dos mujeres diagnosticadas con SR clásico. Los tres eran hijos de una madre con la misma variante en *MECP2*, quien presentó problemas de coordinación

motora y discapacidad cognitiva leve. El segundo caso fue publicado por Leuzzi y colaboradores;¹⁴ fue un varón que a los 10 meses tenía microcefalia, retraso global del desarrollo, hipotonía axial y rigidez en las extremidades, hiperreflexia, mioclonías de miembros superiores. Presentó actividad epileptiforme interictal paroxística multifocal, estatus epiléptico prolongado, infecciones del tracto urinario y de vías respiratorias que requirieron ventilación mecánica. Mientras que los dos casos más recientes fueron reportados por Kan-kirawatana y su equipo;¹¹ estos pacientes mostraron encefalopatía progresiva de inicio temprano, trastornos del movimiento, y fallecieron a los 27 meses.

Recientemente, se realizó una evaluación de hombres con variantes patogénicas en *MECP2* inscritos en los estudios de historia natural RTT5201 y RTT5211, y

Tabla 2: Criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome de Rett.

Tipo	Criterios
SR típico	<p>Regresión neurodesarrollo seguida de estabilización, con los siguientes criterios principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida total o parcial adquirida del uso propulsivo de las manos • Pérdida parcial o completa del lenguaje hablado • Alteraciones en la marcha • Movimientos estereotipados en manos <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesión cerebral por trauma, enfermedad metabólica o infección • Desarrollo psicomotor anormal en los primeros seis meses
SR atípico	<p>Regresión neurodesarrollo, seguida de estabilización con dos de los cuatro criterios principales</p> <p>Presencia de cinco de los siguientes 11 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en el patrón respiratorio • Bruxismo en vigilia • Patrón del sueño alterado • Tono muscular anormal • Alteraciones vasomotoras periféricas • Escoliosis o cifosis • Retraso en el crecimiento • Pies y manos pequeños y fríos • Risa inapropiada o lenguaje altisonante • Sensibilidad disminuida al dolor • Comunicación ocular intensa y comportamiento visual fijo

SR = síndrome de Rett

Adaptado de: Neubauer BA.¹³

Tabla 3: Comparación de la frecuencia de los datos clínicos de varones con síndrome de Rett en otros reportes, con el caso que se presenta.

	Porcentaje de presentación	Paciente actual
Clínicamente normal al nacimiento	71.0	+
Desaceleración del crecimiento cefálico/microcefalia	94.0	+
Hipotonía o dificultades de alimentación	82.4	+
Hipertonia de extremidades	52.9	+
Trastorno del movimiento	58.8	+
Atrofia cerebral	18.0	+
Polimicrogiria	5.9	—
Crisis epilépticas	58.8	+
Retraso global del neurodesarrollo	82.4	+
Respiración irregular/apneas	47.1	+
Reflujo gastroesofágico	35.3	+
Anormalidades en electroencefalograma	88.2	+

Adaptado de: Arvio M et al.²⁰

se clasificó el espectro clínico en cuatro grupos: (1) RTT clásico o atípico: cuando se cumplen los criterios para mujeres; (2) encefalopatía neonatal, deterioro clínico rápido y fallecimiento temprano; (3) encefalopatía progresiva: cuando el deterioro de los rasgos clínicos fue más atenuado y; (4) deterioro cognitivo: cuando se identifica como síntoma principal a las alteraciones cognitivas, pero no progresivas. Adicionalmente se sugirió una nueva categoría denominada “encefalopatía Rett masculina”, en la cual se debe cumplir con los criterios para SR, es decir, presentar patrón de regresión, dos de los cuatro criterios principales, y mutación en *MECP2* (*Tabla 2*).¹⁵

En la *Tabla 3* se describen más detalladamente las características clínicas del fenotipo de encefalopatía neonatal grave, compatible con nuestro paciente: 1. Trastornos del control respiratorio, con episodios de hiperventilación alternando con hipoventilación o apnea, con una duración entre 20-120 segundos y con hipoxemia secundaria.¹⁶ 2. Disfunción autonómica, manifestado como anomalías en el color y temperatura de las extremidades y la piel, sialorrea, diaforesis constante y dismotilidad intestinal.¹⁷ 3. Desaceleración en el crecimiento cefálico, así como del peso y estatura.¹⁶ 4. Regresión del neurodesarrollo.

En cuanto a los hallazgos de estudios de imagen del cerebro, se ha reportado reducción global del volumen cortical, con una participación similar de la sustancia gris y blanca, especialmente en los lóbulos frontales, con una atrofia cerebelosa asociada.¹⁸ La espectroscopía ha evidenciado aumento de colina y una disminución de

N-acetil-aspartato, predominantemente en sustancia blanca.¹⁸ En nuestro paciente, además de estos hallazgos, se observó depósito de hierro en *globus pallidus* y sustancia nigra, tal como ha sido señalado por Yun Jan y su grupo,¹⁹ quienes lo evidenciaron en 18 pacientes de cuatro a 28 años con diagnóstico de SR por mutaciones en *MECP2*. Estos autores describieron los depósitos de hierro en el núcleo caudado, putamen, sustancia nigra y globo pálido, lo cual tuvo correlación con la gravedad de los movimientos anormales. Con estos datos se planteó la hipótesis de que esta acumulación puede ser un acelerador del daño neurológico.

REFERENCIAS

1. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett syndrome diagnostic criteria work group. *Ann Neurol* 1988; 23(4): 425-428.
2. Einspieler C, Marschik PB. Regression in Rett syndrome: developmental pathways to its onset. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 98: 320-332. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.01.028
3. Zoghbi HY. Rett syndrome and the ongoing legacy of close clinical observation. *Cell*. 2016; 167(2): 293-297. doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.039
4. Wan M, Lee SSJ, Zhang X, Houwink-Manville I, Song HR, Amir RE et al. Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet* 1999; 65(6): 1520-1529. doi.org/10.1086/302690
5. Neul JL, Fang P, Barrish J, Lane J, Caeg EB, Smith EO et al. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology* 2008; 70(16): 1313. Available in: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000291011.54508.AA>
6. Villard L. MECP2 mutations in males. *J Med Genet* 2007; 44(7): 417-423. doi.org/10.1136/jmg.2007.049452

7. Inuzuka LM, Guerra-Peixe M, Macedo-Souza LI, Pedreira CC, Gurgel-Gianetti J, Monteiro FP et al. MECP2-related conditions in males: a systematic literature review and 8 additional cases. *Eur J Paediatr Neurol* 2021; 34: 7-13. doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.05.013
8. Gold WA, Krishnaraj R, Ellaway C, Christodoulou J. Rett syndrome: a genetic update and clinical review focusing on comorbidities. *ACS Chem Neurosci* 2018; 9(2): 167-176. doi.org/10.1021/acscchemneuro.7b00346
9. Krishnaraj R, Ho G, Christodoulou J. RettBASE: Rett syndrome database update. *Hum Mutat* 2017; 38(8): 922-931.
10. Ravn K, Nielsen JB, Uldall P, Hansen FJ. No correlation between phenotype and genotype in boys with a truncating MECP2 mutation. *J Med Genet* 2003; 40: 5.
11. Kankirawatana P, Leonard H, Ellaway C, Scurlock J, Mansour A, Makris CM et al. Early progressive encephalopathy in boys and MECP2 mutations. *Neurology* 2006; 67(1): 164-166. doi.org/10.1212/01.wnl.0000223318.28938.45
12. Pascual-Alonso A, Martínez-Monseny AF, Xiol C, Armstrong J. MECP2-related disorders in males. *Int J Mol Sci* 2021; 22(17): 1-16. doi.org/10.3390/ijms22179610
13. Neubauer BA. Rett syndrome. *Neuropediatrics* 2018; 49(2): 161-162. doi.org/10.1055/s-0037-1609054
14. Leuzzi V, Di Sabato ML, Zollino M, Montanaro ML, Seri S. Early-onset encephalopathy and cortical myoclonus in a boy with MECP2 gene mutation. *Neurology* 2004; 63(10): 1968-1970. doi.org/10.1212/01.WNL.0000144350.97844.94
15. Neul JL, Benke TA, Marsh ED, Skinner SA, Merritt J, Lieberman DN et al. The array of clinical phenotypes of males with mutations in Methyl-CpG binding protein 2. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2019; 180(1): 55-67. doi.org/10.1002/ajmg.b.32707
16. Katz DM, Dutschmann M, Ramirez JM, Hilaire G. Breathing disorders in Rett syndrome: progressive neurochemical dysfunction in the respiratory network after birth. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 168(1-2): 101. doi.org/10.1016/J.RESP.2009.04.017
17. Piri G, Bigoni S, Congiu L, Romanelli AM, Scusa MF, Di Marco P et al. Rett syndrome: a wide clinical and autonomic picture. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11(1): 132. doi.org/10.1186/s13023-016-0499-7
18. Naidu S, Kaufmann WE, Abrams MT, Pearson GD, Lanham DC, Fredericksen KA et al. Neuroimaging studies in Rett syndrome. *Brain Dev* 2001; 23(SUPPL. 1): 62-71. doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00381-3
19. Jan TY, Wong LC, Yang MT, Huang CFJ, Hsu CJ, Peng SSF et al. Correlation of dystonia severity and iron accumulation in Rett syndrome. *Sci Rep* 2021; 11(1): 1-9. doi.org/10.1038/s41598-020-80723-1
20. Arvio M, Haanpaa M, Pohjola P, Lahdetie J. Report of a novel missense mutation in the MECP2 gene in a middle-aged man with intellectual disability syndrome. *Clin Case Rep* 2021; 9(8): e04602.

Conflictos de intereses: los autores declaran que no tienen.