

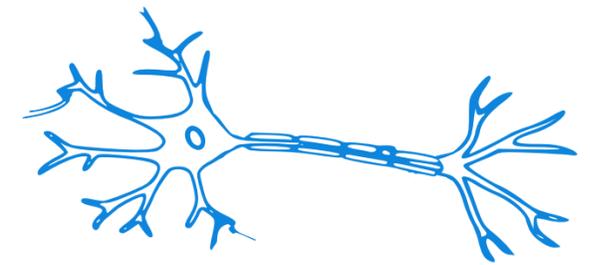


"SÍNDROME DE RETT ATÍPICO, DIFERENTES FENOTIPOS PARA UN MISMO DIAGNÓSTICO"

P. Hidalgo, A. Periañez, M. De León

Hospital Universitario de Valme (Sevilla).

Introducción



El **síndrome de Rett (SR)** es un **trastorno del neurodesarrollo**, con baja prevalencia. Existe una gran variabilidad tanto en la progresión como en la gravedad de la enfermedad.

La forma **clásica**, que afecta predominantemente a **mujeres**, asociados a mutaciones de la en gen MECP2. Trastorno severo del neurodesarrollo de curso regresivo, que cursa con ausencia lenguaje, estereotipias manuales de línea media, microcefalia y espasticidad.

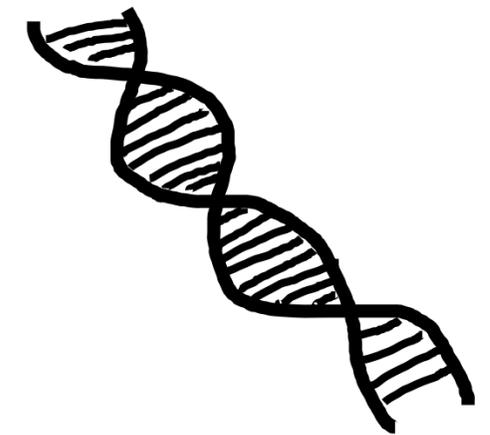
En los últimos años, se han reconocido variantes atípicas, que sí pueden afectar a **varones**, presentando un retraso en el desarrollo global desde la primera infancia, de **forma más precoz**.

Síndrome de Rett atípico

Se han reconocido variantes del síndrome de Rett clásico relacionadas con alteraciones en los siguientes genes:

- *Gen CDKL5* ligado al cromosoma X (Xp22).
- *Gen NTNG1* (1p13.2-p13.1), variante con crisis tempranas.
- *Gen FOXP1* (14q11-q13), la forma más grave y precoz.
- *Gen MECP2* (Xq28), variante de habla preservada.

SDR. RETT CONGÉNITO



OBJETIVO Difundir a propósito de dos casos, la relación descrita entre las mutaciones en el gen FOXP1 y de la variante congénita del SR atípico.

FOXG1

Mutación

FOXG1: Factor de transcripción, encargado del desarrollo del cerebro anterior.

- Especificación del telencéfalo.
- Promoción de laminación y organización neocortical.
- Inducir crecimiento neuronal y mantener la plasticidad neuronal.
- Mantener el equilibrio en la estimulación/inhibición de la diferenciación neuronal y sus marcadores.

Trastornos de la diferenciación neuronal

Alteración de la plasticidad neuronal.

Anomalías en las conexiones neuronales.

Microcefalia

Alteración de movimiento

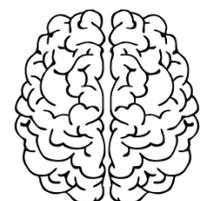
Epilepsia

Alteración cognitiva

Anomalías estructurales

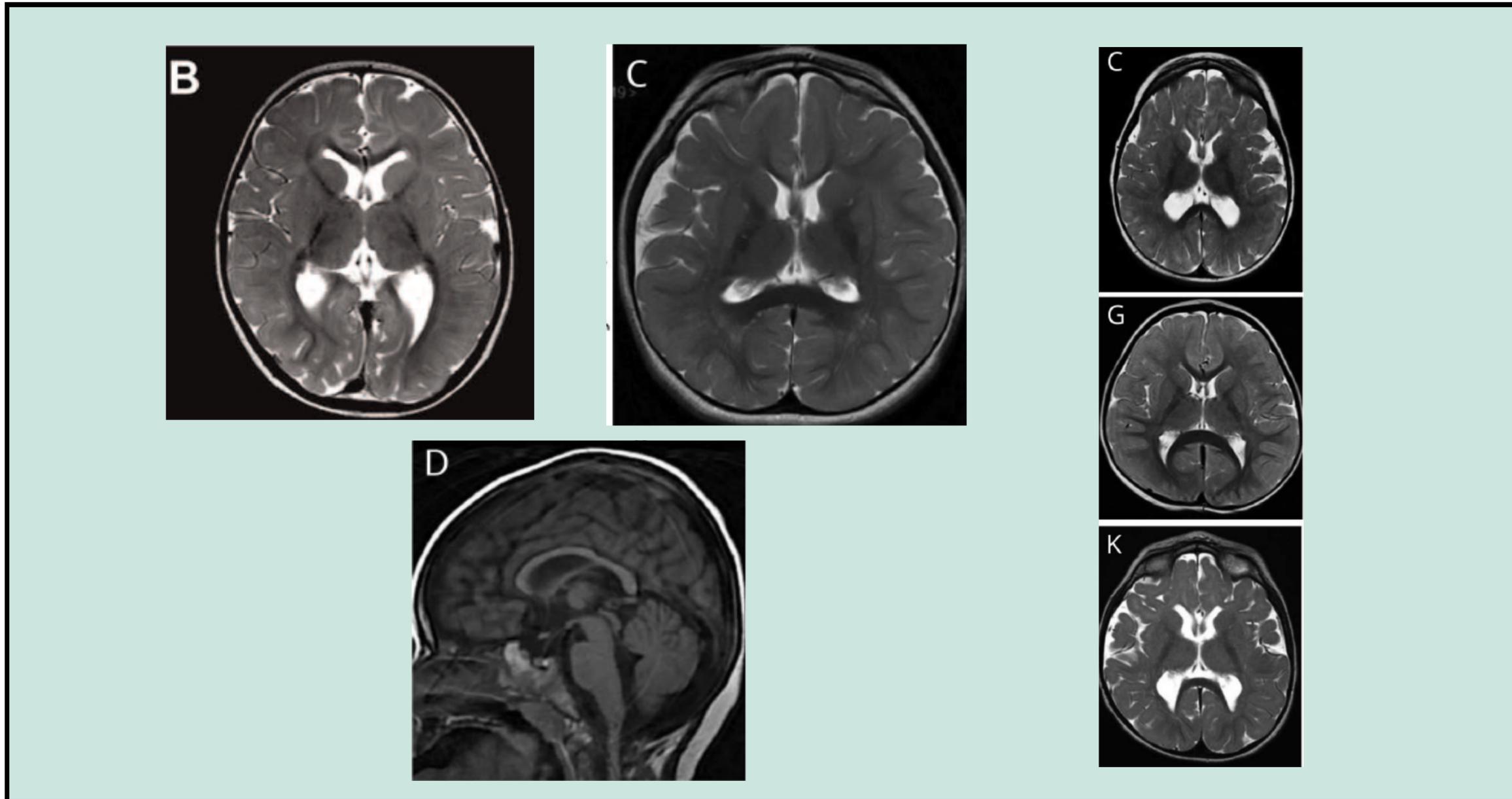
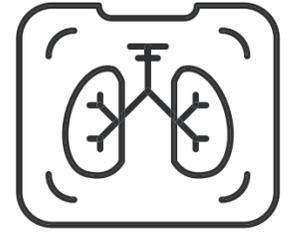
Clínica

Aparición **PRECOZ**: Microcefalia, retraso grave desarrollo global, afectación cognitiva, discinesia y movimientos hiperkinéticos, discapacidad visual, comportamiento autista, estereotipias, trastornos del sueño y crisis epilépticas.



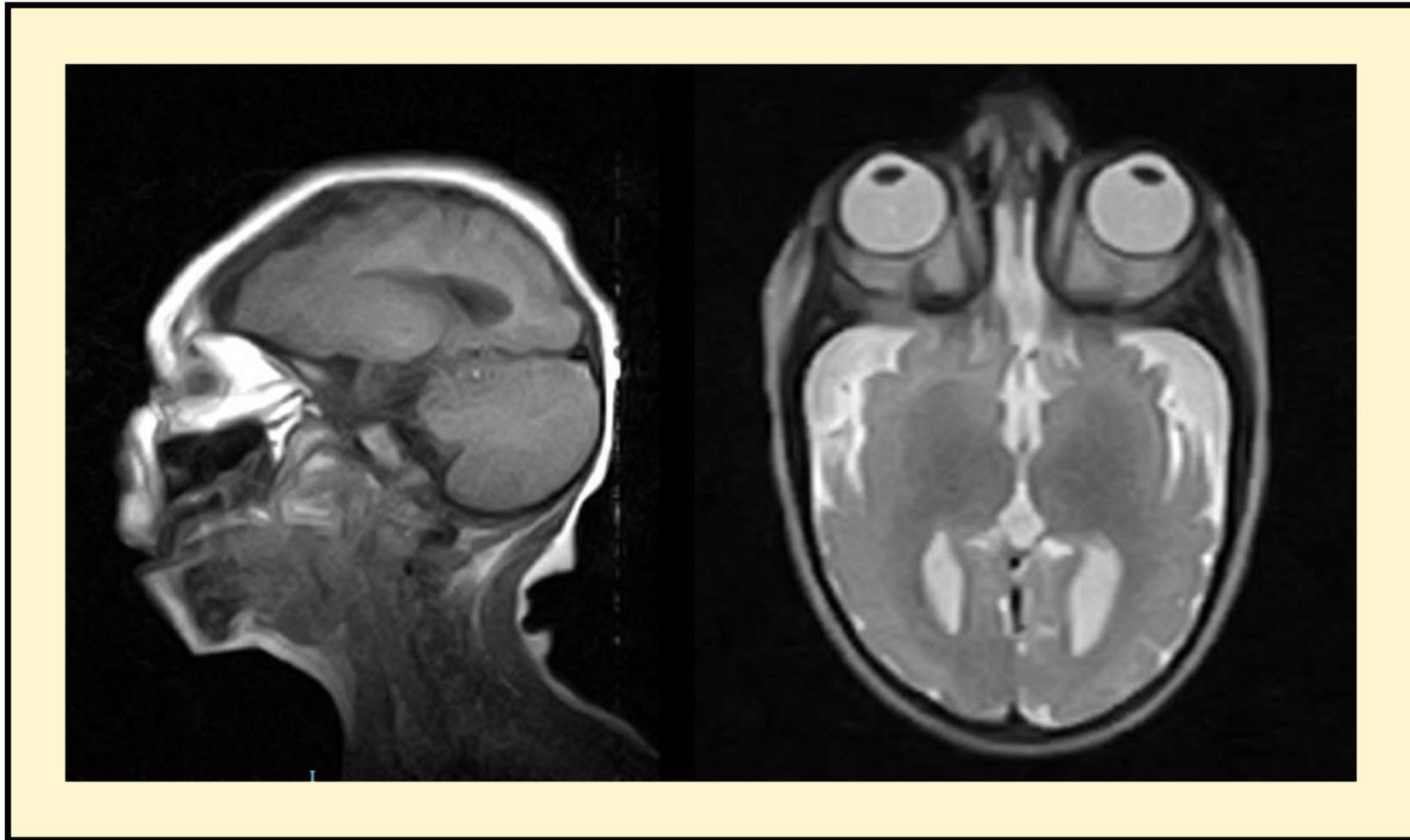
SR ATÍPICO CONGÉNITO	<u>Caso 1</u>	<u>Caso 2</u>
Lesión genética Sexo Antecedentes perinatales	<i>FOXP1 c.194del; p. (Pro65Argfs*127)</i> Varón. Caucásico. Retraso crecimiento craneal a las 27 <i>sem</i> EG.	<i>Mutación puntual FOXP1. (cambio c.643T>C; p. Phe215Leu.)</i> Varón. Africano. Sin interés.
Forma de presentación Microcefalia Retraso psicomotor	Al nacimiento. Sí. (p< 3). Sí	6 meses. Sí. (p< 1). Sí.
Afectación motora Epilepsia	Tetraparesia espástica. Encefalopatía epiléptica.	Hipotonía global. Epilepsia tónico-clónica.
Otros síntomas.	Alteraciones respiratorias. Alteración digestiva.	Insomnio. Irritabilidad.

Pruebas de imagen



Pruebas de imagen

CASO 1



CASO 2



Otras pruebas complementarias:



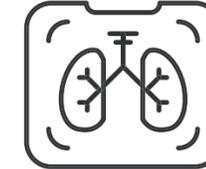
CASO 1

Neuroimagen:
Atrofia en hemisferios + lisencefelia.



Serología TORCH:
Negativa.

Despistaje metabolopatías:
Negativo.
Amonio y lactato normal.

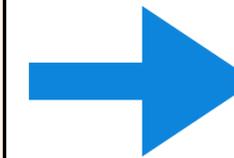


TAC craneal:
normal.



Estudio genético

Cariotipo, X frágil:
negativo.
CGH array: normal.



Secuenciación de exoma:
Mutación patogénica en el gen **FOXP1**.
Sdr. Rett atípico/congénito



CASO 2

Neuroimagen:
Leucodistrofia + hipomielinización.



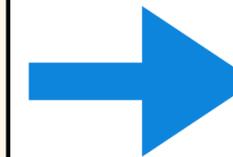
Tándem de masas:
Elevación C5 OH y carnitina libre.

Despistaje metabolopatías: Negativo.
Acil-carnitinas y carnitinas en sangre. Ácidos orgánicos en orina. Aminoácidos en sangre y orina. Ácido siálico en orina. Oligosacáridos en orina. Beta-hidroxibutirato y acetoacetato en sangre. Amonio. Láctico y equilibrio ácido-base.



Estudio genético

Cariotipo, X frágil:
negativo.
CGH array: normal.



Secuenciación de exoma:
Variante heterocigota de carácter patogénico en el gen **FOXP1**.
Sdr. Rett atípico/congénito



Evolución



Evolución: Tórpida.

Fallecimiento a los 13 años de edad.

Empeoramiento neurológico, aumento crisis epilépticas.

Empeoramiento respiratorio, con apneas centrales y neumonías recurrentes.



Evolución: Favorable.

En la actualidad, 3 años. En tratamiento con oxacarbacepina.

Recibe estimulación intensiva acorde a sus necesidades específicas.

Mejoría del desarrollo psicomotor, control adecuado de crisis, mejoría del sueño y de la irritabilidad.

Conclusiones

1. El uso extendido de técnicas de secuenciación masiva ha permitido ampliar el espectro fenotípico del síndrome de Rett.
2. Es importante conocer que existen casos de síndrome de Rett atípico sin curso regresivo que se manifiestan desde el nacimiento/etapas precoces y afectan a varones.
3. Las alteraciones radiológicas descritas en relación al FOXP1 son muy diversas y plantean el diagnóstico diferencial con otras entidades de características infecciosas, metabólicas y genéticas.