



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO EN EL
SÍNDROME DE RETT”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MAIDELY ANTOLINA ALVAREZ OCHOA

DIRECTOR: DRA. TANIA PAMELA BARZALLO OCHOA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO EN EL
SÍNDROME DE RETT”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MAIDELY ANTOLINA ALVAREZ OCHOA

DIRECTOR: TANIA PAMELA BARZALLO OCHOA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DEDICATORIA

Este trabajo de titulación se lo dedico de manera muy especial a mi hijo Ronald Alexander Armijos Alvarez, quien a pesar de su corta edad, ha sido mi motor, llenándome de fuerza en todo momento para superar cada día.

A mis padres el Abg. Juan Alvarez y la Aux. Ligia Ochoa, quienes han sido mi soporte en todo momento, por su apoyo incondicional, su cariño y por enseñarme a continuar sin importar que obstáculo se presente en el camino.

A mis abuelos maternos por siempre estar presentes con sus palabras de aliento, consejos y sobre todo por enseñarme a siempre luchar por mis sueños. Me siento privilegiada de ser su nieta

A mis tías y primos maternos por saber confiar en mí, por ser mis guías y ayudarme a cumplir mis metas a nivel personal y profesional.

A mis amigos incondicionales, por estar a mi lado y festejar conmigo mis triunfos.

AGRADECIMIENTO

Primero agradezco a Dios, que me permitió poder cumplir uno mas de mis sueños, para lograr superarme personal y profesionalmente.

A mi familia, por ser mi motor en los momentos difíciles, por su amor, apoyo, comprensión y afecto en cada etapa de mi vida, es para mi un honor y privilegio, ser su hija, nieta y sobrina.

De manera especial agradezco a a la Dra. Pamela Barzallo y al Dr. Andrés Mercado, por impartir sus conocimientos, así mismo por la paciencia brindada para que pueda culminar con satisfacción mi trabajo de titulación

De la msima manera a mis amigos, por saber llenarme de mucho ánimo para poder continuar en los momentos difíciles.

RESUMEN

El síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo que genera deterioro neurológico, afecta principalmente a mujeres alrededor de 1 por cada 10 000 recién nacidas por alteración en el gen de proteína de unión a metil CpG 2, en el brazo largo del cromosoma X. La sintomatología inicia aproximadamente a los 6 meses y es considerado el segundo trastorno intelectual más prevalente en mujeres luego del síndrome de Down.

El objetivo general de la presente revisión es determinar los distintos métodos diagnósticos actualizados para el Síndrome de Rett.

Revisión Bibliográfica. Para esta investigación se realizó una búsqueda de documentos acerca de los métodos diagnósticos actuales en el Síndrome de Rett, en idioma inglés y español, utilizando las palabras clave como “Rett Syndrome” AND “Diagnosis” en los últimos 5 años entre 2017 y 2022, en las bases de datos PubMed y LILACS.

A pesar de que el diagnóstico de certeza consiste en el estudio genético, éste presenta algunos inconvenientes, como el tiempo de entrega de resultados y el costo, por lo cual esta revisión concluye que el principal método diagnóstico para identificar el Síndrome de Rett es por medio de la clínica, con la determinación de rasgos específicos a partir de los 6 meses de vida.

Palabras Clave: Cromosoma X, Diagnóstico, Mujeres, Normas, Síndrome de Rett.

ABSTRACT

Rett syndrome generates neurological deterioration in women, it can afflict around 1 per 10,000 female newborns, it is generated mainly in women, due to affectation in the methyl CpG 2 binding protein gene, in the long arm of the X chromosome. The stage of onset of symptoms is approximately 6 months and it is considered the second most prevalent intellectual disorder in women after Down syndrome.

The general Objective is determine the different updated diagnostic methods for Rett syndrome.

Bibliographic Review for this research, an exhaustive search of documents about Rett Syndrome was carried out, in English and Spanish, using the keywords "Rett Syndrome" AND "Diagnosis" in the last 5 years between 2017 and 2022 in the PubMed and Lilacs databases.

The main diagnostic method to identify Rett Syndrome is the clinic, this diagnosis can be made from 6 months, since when trying to reach the diagnosis through genetics, there will be some inconveniences such as the time it takes to have a confirmation.

Keywords: X Chromosome, Diagnosis, Standards, Rett Syndrome, Woman.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MÉTODOLÓGÍA.....	2
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	2
CONCLUSIONES.....	6
BIBLIOGRAFÍA.....	8
GLOSARIO.....	13
ANEXOS.....	16

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo descrito por primera vez por el Dr. Andrés Rett en el año 1966, mediante un artículo, en el cual detalla casos de pacientes con retraso madurativo prematuro, pero esta información no fue considerada importante hasta una segunda publicación por el médico Bengt Hagberg en el año de 1983(1,2).

Es una enfermedad que aparece en la infancia y afecta al sistema nervioso central, se caracteriza por un daño neuropático de carácter progresivo; se presenta en 1 por cada 10000 recién nacidas del sexo femenino y es muy rara en varones, más frecuente entre los 6 a 18 meses. Su procedencia es genética a causa de una variación en el gen Methyl-CpG-Binding Protein 2 (MECP2), en el brazo largo de cromosoma X (en Xq28), que determinará una evolución con un patrón característico (1-4). Las niñas tendrán un desarrollo inicial normal pero dentro de pocos meses se evidenciará la sintomatología presentando complicaciones para la deambulación, utilización de manos y retraso cognitivo (2,5). Está considerado como el segundo trastorno con daño a nivel neurológico comúnmente diagnosticado con discapacidad múltiple luego del Síndrome de Down (3,4).

La sintomatología inicia de manera progresiva, con problemas mentales y físicos. El principal síntoma es la hipotonía, para luego desencadenar una dificultad en el lenguaje, utilización voluntaria de las manos, generando movimientos compulsivos de estas. Además, comparte sintomatología común con los trastornos del espectro autista, por lo que podría prestarse una confusión en etapas tempranas (5,6). Se pueden dar otros síntomas y complicaciones conforme progresa la enfermedad que afecta las funciones primordiales del cuerpo como son: apraxias, apnea del sueño, complicaciones en la masticación, dificultad respiratoria, afectación en la fijación de la mirada, entre otras (6-9).

La esperanza de vida disminuye conforme incrementa la edad del paciente (6); evidenciándose que las mujeres llegan a vivir hasta los 40 años siempre y cuando tengan un buen manejo de la enfermedad (7).

Actualmente no se ha descrito un tratamiento específico para detener o curar la enfermedad, por lo que las medidas utilizadas son de tipo sintomático y paliativo (9). Las

comorbilidades pueden inferir en la calidad de vida enormemente, lo que le confiere la dificultad en el manejo de esta patología (9,10).

El objetivo del presente trabajo es determinar los distintos métodos diagnósticos actualizados en el Síndrome de Rett.

MÉTODOLOGÍA

Para la presente revisión bibliográfica se procedió a evaluar artículos científicos completos, de tipo revisiones bibliográficas, investigaciones de cohorte, estudio de caso, en idioma español e inglés, publicados en las bibliotecas PubMed y LILACS entre los años 2017 y 2022, se excluyeron artículos duplicados, o con información incompleta.

Para la estrategia de búsqueda se utilizaron los términos DeCS/MeSH “Rett Syndrome” AND “Diagnosis”, se analizaron y seleccionaron los diversos artículos, los cuales cumplían con los criterios de elegibilidad, inclusión y exclusión, posteriormente se desarrolló la revisión bibliográfica, respondiendo a los objetivos de la misma.

DESARROLLO DEL TRABAJO

El Síndrome de Rett es un trastorno de origen genético, causado por una variación en el gen Methyl-CpG-Binding Protein 2 (MECP2), en el brazo largo de cromosoma X (en Xq28). Aparece en la infancia, entre los 6 y 18 meses y afecta al sistema nervioso central, caracterizado por un daño neuropático de carácter progresivo; se presenta en 1 por cada 10000 recién nacidas del sexo femenino y es muy rara en varones, por la mutación genética mencionada (2,5)

La sintomatología inicia de manera progresiva, con problemas mentales y físicos. El principal síntoma es la hipotonía, para luego desencadenar una dificultad en el lenguaje, utilización voluntaria de las manos, generando movimientos compulsivos de estas, incapacidad para la deambulacion y retraso cognitivo. Además, comparte sintomatología común con los trastornos del espectro autista, por lo que podría prestarse para una confusión en etapas tempranas (3,5,6).

Diagnóstico

El diagnóstico de este trastorno es complejo, ya que puede tener cierta similitud con patologías psiquiátricas y degenerativas (11). Se conoce que existen escasos marcadores bioquímicos, morfológicos, neurofisiológicos o moleculares para una fácil detección (11,12).

Al ser una alteración genética existen actualmente métodos moleculares para llegar a un adecuado diagnóstico, pero lo primordial será de tipo observacional y la clínica en donde se podrá aplicar los criterios clínicos de Hagberg, mismos que han sido actualizadas por Neul (11). **(tabla 1)**

Sin embargo, para poder obtener un diagnóstico molecular, en recientes estudios se ha visto que se encuentra vinculado el gen MECP2 (13,15), es por eso que se ha podido identificar que uno de los métodos con mayor efectividad para detectar el tipo de variante y de esta manera poder descartar que existan falsos negativos es la secuenciación de Sanger (13,14).

•Secuenciación de próxima generación NGS

Es uno de los métodos que actualmente se ha podido catalogar como el más importante ya que permite secuenciar varios genes (8), tiene un costo que se puede comparar con el método de Sanger, mismo que se enfoca en un solo gen (11). Ayuda a poder identificar nuevas variantes genéticas (16).

•Secuencia de Sanger – SS

El presente método es uno de los más conocidos en la parte molecular de forma individual, mismo que es un poco limitado ya que llega a proveer un solo espectro de mutación del trastorno, demandara de un tiempo amplio (11), sin embargo, contribuye para no tener falsos negativos y corroborar las variantes encontradas (8,11,16).

•Panel personalizado Haloplex – HCP

Es un método personalizado que cuenta con 17 genes que recubren exones, además de genes que tienen una agrupación en los fenotipos que tiene una particular relación con esta patología (8,11).

•Panel TruSight One – TSO

A diferencia del anterior este va a contener 4813 genes, que se agrupan con un fenotipo de manera clínica en este síndrome (11).

•Secuencia del exoma completo – WES

Permite realizar una evaluación tanto de la niña como de los padres, para de esta manera poder llegar a identificar cual es la variante que se presenta (11), ya que las personas que no presentan el síndrome, van a tener diferentes exomas (8). De esta manera se puede saber qué tipo de variante está generando la enfermedad, a pesar de que sea desconocida (16).

Diagnóstico Diferencial

Es importante descartar síndromes similares a esta patología como es el síndrome de Angelman, encefalopatías epilépticas, ataxias por otras etiologías, deficiencia comunicativa, trastornos globales del desarrollo psicomotor, variantes congénitas y los trastornos del espectro autista; ya que, al tener una semejanza, se puede tener diagnósticos equivocados (16).

García D afirma que para obtener un diagnóstico de SR es útil la clínica ya que tiene características específicas (12). Pero Srivastava S, Sonal D, Cohen J, Et al afirman que al obtener un diagnóstico solamente con la clínica, puede generar confusiones al no ser tan fiable; ya que existen otras mutaciones diferentes a la MECP2 como puede ser CDKL5, FOXP1, MEF2C, que tienen presentaciones clínicas semejantes al Síndrome de Rett clásico (13).

Al analizar los artículos, se identificaron que la mayoría de autores concuerdan que el diagnóstico para el SR se realiza mediante la clínica, por medio de la presencia de la sintomatología y aplicando criterios diagnósticos de Hagberg actualizados por Neul (14,18-25). También mencionan algunos criterios de exclusión e inclusión (15), Sin embargo, otros autores con publicaciones más antiguas concuerdan que se efectuará por medio de la clínica, pero mencionan que los criterios usados son del grupo de consenso de Baden del 2001 (28). Y otros escritores usan otros criterios que son los de la asociación internacional síndrome de Rett del 2004 (29).

Los criterios diagnósticos usados actualmente son los de Neul, mismos que separan al síndrome de Rett en típico y atípico (16,17,18-25). **Tabla 1.** Anteriormente los criterios

que se usaban hacían referencia a criterios esenciales, los cuales solo ayudaban a diagnosticar si el paciente tenía o no el síndrome de Rett, no para poder identificar el tipo al que corresponde (30).

Un criterio nuevo que se propone, es el sueño, analizado por medio de la polisomnografía, el cual es un método innovador, que consiste en marcar la frecuencia en que el paciente presenta periodos en los que su respiración se detiene (19). Mientras que la mayoría de autores se contraponen mencionando 4 criterios principales que son: afectación del movimiento de manos, lenguaje, marcha y movimientos estereotipados de manos, más no toman en cuenta a las complicaciones del sueño de los pacientes, ya que consideran que puede confundirse con otras patologías (19). Otros autores mencionan, otros métodos para diagnosticar como: el retraso psicomotor o crecimiento, afectación en el uso de manos y movimientos estereotipados, entre otros. (31). **Tabla 2**

Para Sheltón A y Banerjee, el criterio diagnóstico es mediante la clínica, consta en tener una historia clínica clara, en donde su enfoque primordial se basa en que el paciente tenga remisiones de la patología por periodos (21,23). A diferencia de otros autores, que señalan que la paciente debe presentar criterios más específicos como son: el retraso psicomotor, perímetro cefálico disminuido, afectación en el uso de manos y movimientos estereotipados, dejando de lado si ha tenido o no recaídas o remisiones (31).

Gupta C. et. al, afirman que es adecuado el método de inteligencia artificial (IA) juntamente con el aprendizaje autónomo, ya que ayudan a obtener un adecuado diagnóstico clínico (22). Mientras autores con publicaciones anteriores afirman que el diagnóstico es netamente clínico, sin utilizar ningún método en conjunto, a causa de su heterogeneidad fenotípica (28,32).

Para diferenciar un síndrome de Rett típico y un atípico, el paciente en el síndrome de Rett típico debe tener mínimo 3 signos de los 4, pero si presenta los 4 criterios va a corresponder a un atípico (24), sin embargo, Xiol C et. al., mencionan que son 11 criterios, los cuales, junto con una confirmación genética, corrobora un diagnóstico (10,33). **Tabla 3**

El principal método diagnóstico es la clínica, ya que se podrá obtener mediante la observación y corrobora el número de criterios que presenta el paciente, a diferencia de la técnica de secuenciación genética de próxima generación, que va a tener menos falsos

negativos (22), pero el costo y una limitada especificidad, son una barrera (18, 20,25), sin embargo, actualmente se está considerando a los paneles de genes y al exoma completo o secuenciación de genoma como una alternativa mejor y rápida para el diagnóstico (18,21, 34-37).

Al analizar los artículos, se puede entender que, de todos los resultados obtenidos, la mayoría apoyan que la clínica es mandatoria para el diagnóstico del Síndrome de Rett y en una minoría mencionan el diagnóstico genético, muy pocos concuerdan que la unión de estas dos técnicas favorecerá a encontrar el fenotipo presente en diferentes mutaciones (38). Es por ello que varios autores mencionan, que gracias a los criterios impuestos con el pasar del tiempo se ha podido reducir la edad promedio para que estas personas sean diagnosticadas (de 4 años a 2 años 5 meses), de esta manera se contribuye para que especialmente las niñas puedan obtener un tratamiento oportuno y así poder retrasar en parte la sintomatología (39).

El SR presentara una mortalidad de aproximadamente el 1,2% anualmente, a su vez es importante considerar que alrededor del 26% pueden tener una muerte de tipo súbita e imprevista (40).

CONCLUSIONES

El Síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo de carácter progresivo, con componente genético, casi exclusivo del sexo femenino, cuyas manifestaciones clínicas aparecen dentro de los 6-18 meses de vida luego de un inicio del desarrollo normal.

En la actualidad existe escasez de información para llegar a un diagnóstico temprano oportuno del Síndrome de Rett, debido a que es una patología rara, poco conocida, cuya presentación se puede confundir con otras enfermedades.

Es muy importante enfocarse en la clínica, como método de detección inicial, ya que basados en la sospecha diagnóstica, se pueden aplicar criterios establecidos no solo para confirmar o descartar la enfermedad, sino también para clasificarla en sus diferentes grados.

Los métodos moleculares brindan la información genética necesaria en muchos casos, sin embargo, aún no son completamente seguros para realizar el diagnóstico definitivo debido a las fallas técnicas que todavía se observan.

A pesar de ello, se puede utilizar métodos genéticos para evitar tener falsos negativos, pero es importante conocer que estos son de difícil acceso y costosos a la vez. Los criterios diagnósticos actualizados por Neul son muy adecuados, ya que nos permite identificar si existe un síndrome típico y atípico.

Lograr el diagnóstico de certeza de manera temprana brindará la posibilidad al paciente y a su familia no solo de entender la enfermedad y aprender a vivir con ella, sino disponer de un manejo multidisciplinario que cuente con todas las herramientas para poder mejorar su calidad de vida, inclusión y adaptación social requeridas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández Rivero O, Addys Pérez Fernández D, Odalys Hernández Rivero L. INFORME DE CASO Síndrome de Rett. Informe de caso. Acta Médica del Cent [Internet]. 2019 [cited 2022 OJul 20];13(1). Available from: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1020/1252>
2. Bitoun P. Rett syndrome: a seminal book on extensive multidisciplinary analyses for rare disease. Eur J Hum Genet 2018 267 [Internet]. 2018 May 25 [cited 2022 Jul 20];26(7):1079–81. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41431-018-0163-x>
3. Chahil G, Bollu PC. Rett Syndrome. StatPearls [Internet]. 2022 Aug 8 [cited 2022 Jul 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482252/>
4. Borloz E, Villard L, Roux J-C. Rett syndrome: think outside the (skull) box. Fac Rev [Internet]. 2021 Jun 29 [cited 2022 Jul 20];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34308425/>
5. Rose SA, Wass S V., Jankowski JJ, Djukic A. Measures of attention in Rett syndrome: Internal consistency reliability. Neuropsychology [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 20];35(6):595–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096738/>
6. 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 Reports 2021 111 [Internet]. 2021 Jan 12 [cited 2022 Jul 20];11(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-80723-1>
7. Mendoza J, Downs J, Wong K, Leonard H. Determinants of quality of life in Rett syndrome: new findings on associations with genotype. J Med Genet [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Jul 20];58(9):637–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32843489/>
8. Vidal S, Xiol C, Pascual-alonso A, O'callaghan M, Pineda M, Armstrong J. Genetic Landscape of Rett Syndrome Spectrum: Improvements and Challenges. Int J Mol Sci 2019, Vol 20, Page 3925 [Internet]. 2019 Aug 12 [cited 2022 Jul 20];20(16):3925. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/16/3925/htm>

9. Pejhan S, Rastegar M. Role of DNA Methyl-CpG-Binding Protein MeCP2 in Rett Syndrome Pathobiology and Mechanism of Disease. *Biomolecules* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jul 20];11(1):1–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33429932/>
10. Xiol C, Heredia M, Pascual-Alonso A, Oyarzabal A, Armstrong J. Technological Improvements in the Genetic Diagnosis of Rett Syndrome Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci* 2021, Vol 22, Page 10375 [Internet]. 2021 Sep 26 [cited 2022 Jul 20];22(19):10375. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/19/10375/htm>
11. Vidal S, Brandi N, Pacheco P, Gerotina E, Blasco L, Trotta JR, et al. The utility of Next Generation Sequencing for molecular diagnostics in Rett syndrome. *Sci Reports* 2017 71 [Internet]. 2017 Sep 25 [cited 2022 Jul 20];7(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-11620-3>
12. García D, Vista de El síndrome de Rett en el aula. *Revista electronica* [Internet]. 2018 Jun 06 [cited 2022 Jul 20]. 4 (3) 66-75. Available from: <https://revistaselectronicas.ujaen.es/index.php/riai/article/view/4342/3566>
13. Srivastava S, Desai S, Cohen J, Smith-Hicks C, Barañano K, Fatemi A, et al. Monogenic disorders that mimic the phenotype of Rett syndrome. *Neurogenetics* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jul 20];19(1):41–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29322350/>
14. Jara-Ettinger AC, Suárez-Hortiales S, Torre-García OD la, Jara-Ettinger AC, Suárez-Hortiales S, Torre-García OD la. Síndrome de Rett: reporte de una nueva variante patogénica y revisión de la literatura a propósito de dos casos clínicos. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jul 20];78(4):356–61. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462021000400356&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Kyle S, Vashi N, Justice M. Rett syndrome: neurological disorder with metabolic components. The royal society publishing. [Internet]. 2018 Feb 8 [cited 2022 Jul 20] 8(2): 1702116. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830535/>
16. Hernández-Flórez CE, Contreras-García GA. Síndrome de Rett: revisión de la literatura con primeros casos reportados en Colombia con caracterización clínica y molecular. *Acta Neurológica Colomb* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Jul

- 20];34(1):2–15. Available from: <https://www.acnweb.org/es/acta-neurologica/volumen-34-2018/193-volumen-34-2018-no-1-enero-marzo-2018/1546-sindrome-de-rett-revision-de-la-literatura-con-primeros-casos-reportados-en-colombia-con-caracterizacion-clinica-y-molecular.html>
17. Cogliati F, Giorgini V, Masciadri M, Bonati MT, Marchi M, Cracco I, et al. Pathogenic Variants in STXBP1 and in Genes for GABA_A Receptor Subunits Cause Atypical Rett/Rett-like Phenotypes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Jul 20];20(15). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344879/>
 18. Shönewolf B. Et al. Guía del médico sobre genes asociados con fenotipos similares a Rett: investigación de cohorte danesa y revisión de la literatura. *Clinical Genetics* [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2022 Oct 28] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cge.13153>
 19. Yan X. y Spruyt K. Casos bibliográficos resumidos en función de sus hallazgos polisomnograficos en el síndrome de Rett. *PubMed*. [Internet]. 2012 Mar 14 [cited 2022 Oct 28];19(6):3422 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35329122/>
 20. Schönewolf B, Et al. Variante de mosaico MECP2 en hombres con características clásicas del síndrome de Rett, incluido los movimientos estereotípicos de las manos. *PubMed*. [Internet]. 2019 Mar [cited 2022 Oct 28]; 95(3):403-408. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30417326/>
 21. Shelton A. y Malow B. Trastornos del neurodesarrollo que comunmente se presenta con alteración del sueño. *PubMed*. [Internet]. 2021 Jan 5 [cited 2022 Oct 28]; 18(1):156-169 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33403472/>
 22. Gupta C, Chandrashekar, Jin T, Chenfeng, Khullar S, Chang Q, Wang D. Llevar el aprendizaje automática a la investigación sobre discapacidades intelectuales y del desarrollo: inspirándose en las enfermedades neurológicas. *PubMed*. [Internet]. 2022 May 2 [cited 2022 Oct 28] ; 14 (1): 28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35501679/>
 23. Banerjee A, Miller M, Li K, Sur M, Kaufmann W. Hacia un mejor diagnóstico y tratamiento del síndrome de Rett: un modelo de trastorno sináptico. *Oxford academic* [Internet]. 2019 Jan 12 [cited 2022 Oct 28]; 142: 239 -248 Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/142/2/239/5288793>

24. Ching-wong L, Et al. Panorama genético del espectro del síndrome de Rett: mejoras y desafíos. MDPI. [Internet]. 2019 Aug 26 [cited 2022 Oct 28]; 20: 17. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/17/4176/htm>
25. Ehrhart F, Sangani N, Curfs L. Desarrollos actuales en la genética del síndrome de Rett y Rett-like. PubMed. [Internet]. 2018 Mar. [cited 2022 Oct 28];165:391–414. ;31(2):103-108 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206688/>
26. Cooley J, Et al. Mosaicismo de variante patógenas comunes de MECP2 identificadas en dos hombres con diagnóstico clínico de síndrome de Rett. PubMed. [Internet]. 2022 Oct [cited 2022 Oct 28]; 188(10): 2998. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35924478/>
27. Kulsirichawaroj P, Et al Lipofuscinosis coroides neuronales que se presentan como fenotipo tipo Rett: informe de dos casos de Tailandia. *Pediatric Neurology* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2022 Oct 28]. 136: 50 - 51. Available from: [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(22\)00167-9/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(22)00167-9/fulltext).
28. Rodriguez F, Delgado W, Gonzalez S. Aspectos clinicos del sindrome de Rett en pacientes venezolanos. *Redalyc*. [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Nov 08]. 28. Available from: <https://www.redalyc.org/journal/4277/427751143006/html/>
29. Fernández M, Puente A, Barahona M, Palafox A Rasgos Conductuales y Cognitivos de los síndromes Rett, Cri-du-Chat, X-frágil y Williams: *Scielo*[Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 08]. 16. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-48272010000100005
30. Yépez I, García R. Síndrome de Rett. Revisión de la literatura y presentación de seis casos en el Hospital Pediátrico Dr. Roberto Gilbert E. *Rev. REN* [Internet]. 2015 [citado 2022 Nov 08] Available from: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2015/06/Revision.pdf>
31. Aron W. Carolina, Rauch L. Geraldinne, Benavides G. Felipe, Repetto L. M. Gabriela. Síndrome de Rett: Análisis molecular del gen MECP2 en pacientes chilenas. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2019 Abr [citado 2022 Nov 08] ; 90(2): 152-156. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019000200152&lng=es

32. Natalia B, Manresa V, Mesh G, Melgarejo M. SINDROME DE RETT: CRITERIOS DIAGNOSTICOS. unne. [Internet]. 2006 En [cited 2022 Nov 08]. 22-28. Available from: https://med.unne.edu.ar/revistas/revista153/6_153.htm
33. Pantaleón G, Juvier T. Bases moleculares del síndrome de Rett, una mirada actual. Elsevier. [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 Nov 08]. 86(3):142-151. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v86n3/art03.pdf>
34. Barrón B, Burgos Z, Taboada L, López G, Rada Tarifa Ana, Lafuente Álvarez Erika. Diagnóstico clínico y molecular de síndrome de Rett. A propósito de un caso. Rev. bol. ped. [Internet]. 2014 [citado 2022 Nov 08] ; 53(1): 8-11. Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752014000100003&lng=es
35. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, et al. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. J Med Genet [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 20];56(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30842224/>
36. Merencio Santos L, Teresa Collazo Mesa II. ARTÍCULO DE REVISIÓN Síndrome de Rett: actualización diagnóstica, molecular y terapéutica. Rev Cuba Genética Comunitaria [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 20];11(1): 7-13. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2017/cgc171f.pdf>
37. Percy A. Progress in Rett Syndrome: from discovery to clinical trials. SpringerLink.. [Internet]. 2016 Aug 04 [cited 2022 Nov 08]. 166, 325-332. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10354-016-0491-9>
38. Vásquez S, Haimé M, Suárez D. La rehabilitación del paciente con Síndrome de Rett. Un reto para la familia. MediSur. [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 08]. 14, (5) 502-504. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/1800/180046859006.pdf>
39. Clark BC, Kopp A, Morey W, Djukic A. Serial follow-up of corrected QT interval in Rett syndrome. Dev Med Child Neurol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jul 20];62(7):833–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31797351/>

GLOSARIO

MECP2 (Methyl-CpG-Binding Protein 2)

SR (Síndrome de Rett)

(NGS) Secuenciación de próxima generación

ANEXOS

Ilustración 1 Diagrama de flujo de los estudios identificados

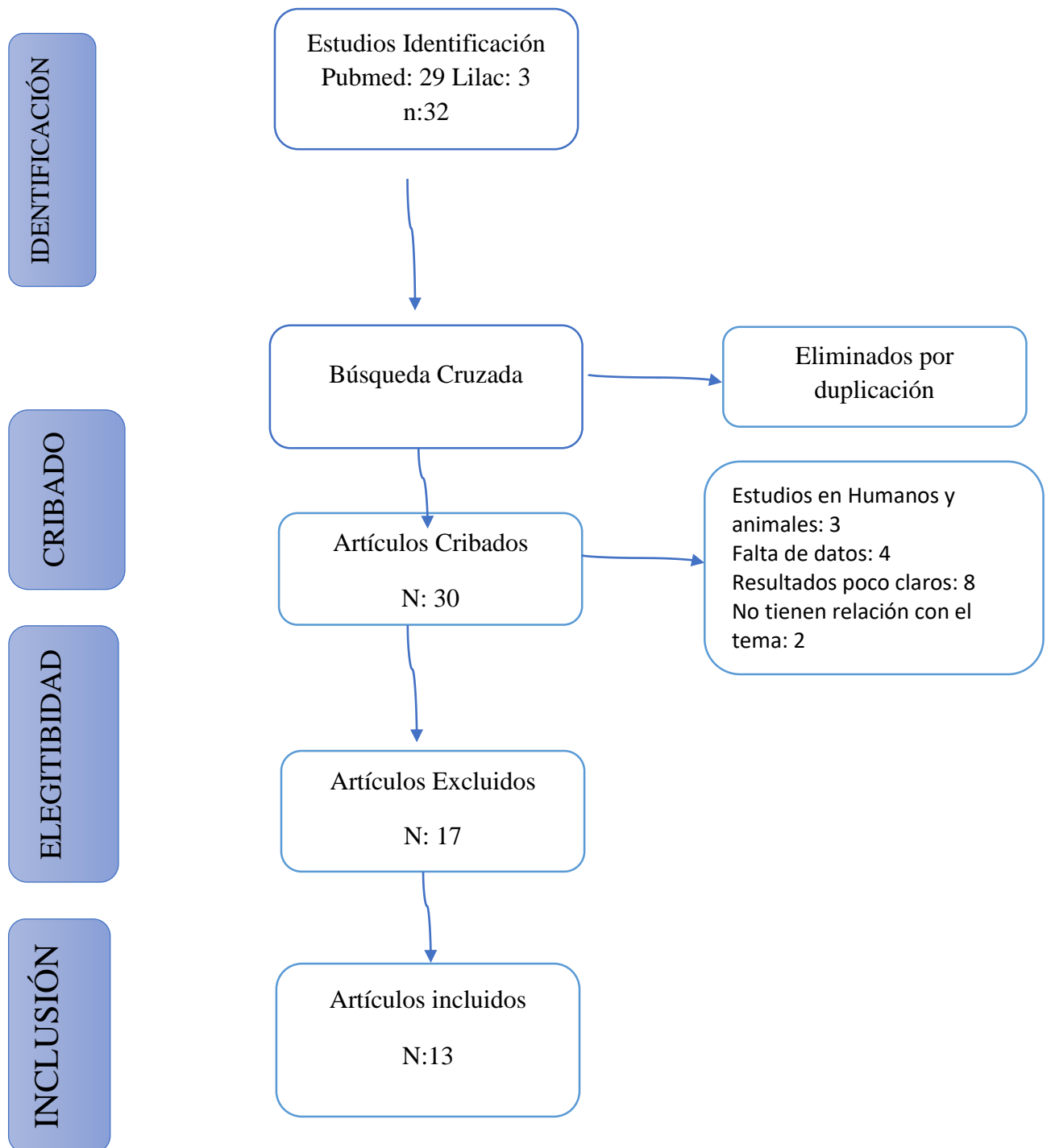


Tabla 1 criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome de Rett

Criterios de Neul	
Considere el diagnóstico del síndrome de Rett cuando	<ul style="list-style-type: none"> • Desaceleración del crecimiento de la cabeza cuando es posnatal • Tiempo de regresión, luego una recuperación • Cuando es clásico o típico: tiene que tener todos los criterios principales y los de exclusión • Cuando sea atípico o variante: va a existir una fase de regresión y una etapa de recuperación, además de 2 a 4 criterios principales y 3 o 5 de soporte
Criterios para SR típico	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de regresión con continuación de un periodo de regresión • Criterios mayores cumplidos adicional a criterios de exclusión • Sin necesidad de la existencia de criterios de apoyo
Criterios Mayores	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de habilidades • Pérdida del lenguaje

	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas en la marcha • Movimientos estereotípicos
<p>Criterios de exclusión cuando sea SR clásica o típica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad neurometabólica, infección severa, daño cerebral por un trauma • Progreso psicomotor anormal a los 6 meses para que sea atípico: <ol style="list-style-type: none"> 1. Disnea 2. Bruxismo 3. Problemas en el sueño 4. Hipotonía 5. Escoliosis/cifosis 6. Alteración de la vascularización periférica 7. Retardo del crecimiento 8. Manos y pies fríos

	<p>9. Risa inapropiada</p> <p>10. Respuesta baja al dolor</p> <p>11. Intensidad en el contacto visual</p>
Criterios de soporte para SR atípico	<ul style="list-style-type: none"> • Periodos de regresión y recuperación enseguida • Cumplir con 2 criterios de los 4 mayores • Tener 5 criterios de los 11 de apoyo

Fuente: Jara-Ettinger Ana C., Suárez-Hortiales Sabino, Torre-García Oliver De la. Síndrome de Rett: reporte de una nueva variante patogénica y revisión de la literatura a propósito de dos casos clínicos. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [revista en la Internet]. 2021 Ago [citado 2022 Jul 20] ; 78(4): 356-361. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462021000400356&lng=es

Tabla 2 Criterios Diagnóstico de acuerdo a otros autores

Criterios para el Diagnóstico Clínico	
Criterio Requeridos	Edad durante un periodo de regresión seguido de recuperación o estabilización

Criterios de exclusión para SR típico	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión cerebral • Enfermedad neurodesarrollo o infección grave • Desarrollo anormal a los 6 meses
Criterios principales	<ul style="list-style-type: none"> • Habilidades manuales • Idioma • Marcha • Movimiento estereotipado de las manos
Criterios de apoyo para SR Atípico	<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidad en la respiración • Bruxismo • Sueño deteriorado • Tono muscular anormal • Alteración vasomotoras periféricas • Escoliosis/cifosis • Retraso del crecimiento • Risa y gritos inapropiados • Disminución de la respuesta al dolor • Contacto visual intenso • Congénita • Regresión tardía

	<ul style="list-style-type: none"> • Lenguaje conservado • Epilepsia precoz
--	---

Fuente: Shönewolf B. Et al. Guía del médico sobre genes asociados con fenotipos similares a Rett: investigación de cohorte danesa y revisión de la literatura. *Clinical Genetics* [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2022 Oct 28] Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cge.13153>

Aron W. Carolina, Rauch L. Geraldinne, Benavides G. Felipe, Repetto L. M. Gabriela. Síndrome de Rett: Análisis molecular del gen MECP2 en pacientes chilenas. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2019 Abr [citado 2022 Nov 08] ; 90(2): 152-156. Available from:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019000200152&lng=es

Tabla 3 criterios Diagnósticos según Xiol C et. Al

Criterios Clínicos para el Diagnóstico de SR	
SR clásico	<ul style="list-style-type: none"> • Regresión en el desarrollo psicomotor • Pérdida parcial o completa de las habilidades manuales • Problemas del lenguaje hablado • Anomalías en la marcha • Movimientos estereotípicos de las manos síntomas acompañantes • Alteraciones respiratorias • Bruxismo

	<ul style="list-style-type: none"> • Patrones de sueño alterados • Tono muscular anormal • Escoliosis • Microcefalia adquirida • Epilepsia
Criterios requeridos	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de habilidades manuales • Movimiento estereotipado de las manos • Problemas en la marcha • Idioma

Fuente: Xiol C, Heredia M, Pascual-Alonso A, Oyarzabal A, Armstrong J. Technological Improvements in the Genetic Diagnosis of Rett Syndrome Spectrum Disorders. Int J Mol Sci 2021, Vol 22, Page 10375 [Internet]. 2021 Sep 26 [cited 2022 Jul 20];22(19):10375. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/19/10375/htm>

Tabla 4 Métodos Diagnósticos actualizados del Síndrome de Rett

Autor	Año	Título	Estudio	Resultados
-------	-----	--------	---------	------------

1. Shönewolf B. Et al (18).	2017	Guía del médico sobre genes asociados con fenotipos similares a Rett: investigación de cohorte danesa y revisión de la literatura	Investigación de Cohorte	<p>El diagnóstico actualmente es la clínica, mediante 4 principales criterios que son: afectación del movimiento de las manos, lenguaje, marcha y movimiento estereotipado de las manos.</p> <p>En la parte genética el principal enfoque se pueda usar paneles de genes y exoma completo o secuenciación de genoma</p>
2. Yan X. y Spruyt K. (19).	2022	Casos bibliográficos resumidos en función de sus hallazgos polisomnográficos en el síndrome de Rett	Casos Bibliográficos	Un criterio diagnóstico en el RETT importante se ha podido evidenciar que es el sueño, un método para llegar a evaluarlo es polisomnografía
3. Schönewolf B, Et al (20).	2019	Variante de mosaico MECP2 en hombres con características clásicas del síndrome de Rett, incluido los movimientos	Artículo de Revisión	El principal método para llegar al diagnóstico es la clínica. Sin embargo para una parte genética se establece de mejor manera la tecnología de NGS (secuenciación de próxima generación) a diferencia de la secuenciación convencional

		estereotípicos de las manos		
4. Shelton A. y Malow B (21)	2021	Trastornos del neurodesarrollo que comunmente se presenta con alteración del sueño	Artículo de Revisión	<p>Para llegar al diagnóstico se usa estudios de secuenciación y delección/ duplicación de MECP2.</p> <p>Por otro lado, otra manera para llegar al diagnóstico son los criterios en donde se menciona que se debe tener una historia clínica clara que presente regresión de manera continua, pero con estabilización.</p>
5. Gupta C, Chandrashekar, Jin T, Chenfeng, Khullar S, Chang Q, Wang D. (22)	2022	Llevar el aprendizaje automática a la investigación sobre discapacidades intelectuales y del desarrollo: inspirándose en las enfermedades neurológicas	Artículo de Revisión	<p>El método de inteligencia artificial (IA) conjuntamente con el aprendizaje automático van a contribuir de gran manera para que se pueda llegar a un adecuado diagnóstico clínico</p> <p>También se ha evidenciado que es de gran ayuda en la parte genética la tecnología de secuenciación de próxima generación</p>

<p>6. Banerjee A, Miller M, Li K, Sur M, Kaufmann W (23)</p>	<p>2019</p>	<p>Hacia un mejor diagnóstico y tratamiento del síndrome de Rett: un modelo de trastorno sináptico</p>	<p>Artículo de Revisión</p>	<p>Para el diagnóstico de SR es importante seguir la clínica, indispensablemente la historia de regresión del desarrollo</p>
<p>7. Vidal S, Pascual A, O'Callaghan M, Pineda M, Armstrong J (7)</p>	<p>2019</p>	<p>Panorama genético del espectro del síndrome de Rett: mejoras y desafíos</p>	<p>Artículo de Revisión</p>	<p>La técnica de secuenciación de próxima generación es un método que se ha convertido en una poderosa técnica obtener el diagnóstico</p>
<p>8. Ching-wong L, Et al (24)</p>	<p>2019</p>	<p>Síndrome relacionado con FOXP1 de la genética clínica a la molecular y los mecanismos patogénicos</p>	<p>Artículo de Revisión</p>	<p>Menciona que para llegar a un diagnóstico del SR se debe usar criterios clínicos, en donde para el SRT son 3 criterios mientras que para atípico se usan 4.</p>

<p>9. Xiol C, Heredia M, Pascual A, Oyarzabal A, Armstrong J (10)</p>	<p>2021</p>	<p>Mejoras tecnológicas en el diagnóstico de los trastornos del espectro del síndrome de Rett</p>	<p>Artículo de Revisión</p>	<p>El diagnóstico de RTT es clínico y sigue un conjunto de pautas publicadas en el 2010.</p> <p>Una confirmación genética generalmente sigue al diagnóstico clínico RTT</p> <p>De acuerdo con las guías diagnosticas actuales, los pacientes que solo cumplen dos de los cuatro criterios requeridos y cinco de los 11 criterios, son diagnosticados con RTT atípico</p>
<p>10. Ehrhart F, Sangani N, Curfs L (25)</p>	<p>2018</p>	<p>Desarrollos actuales en la genética del síndrome de Rett y Rett- like</p>	<p>Artículo de Revisión</p>	<p>Menciona que para poder llegar a un diagnóstico de SR se debe usar los criterios de Hagberg mismos que han sido actualizado por Neul.</p> <p>Además nos menciona se puede usar la secuenciación de próxima generación para llegar a un respectivo diagnostico</p>
<p>11. Jara A, Suarez S, De la Torre O.(14)</p>	<p>2021</p>	<p>Síndrome de Rett: reporte de una nueva variante patogénica y revisión de la literatura</p>	<p>Reporte de Caso</p>	<p>Es importante el diagnostico clínica para SR, en unión con los criterios instaurados por Neul</p>

		a propósito de dos casos clínicos.		
12. Cooley J, Et al (26)	2022	Mosaicismo de variante patógenas comunes de MECP2 identificadas en dos hombres con diagnóstico clínico de síndrome de Rett	Reporte de Caso	Se utiliza NGS o también la secuenciación de Sanger pueden ser técnicas viables para detectar un diagnóstico.
13. Kulsirichawaroj P, Et al (27)	2022	Lipofuscinosis coroides neuronales que se presentan como fenotipo tipo Rett: informe de dos casos de Tailandia	Reporte de Caso	Se menciona que un método para poder llegar al diagnóstico se utiliza la secuenciación del exoma completo

Tabla 5 Criterios para diagnosticar el síndrome de Rett

Autor	Fecha	Título	Estudio	Resultados
1. Shönewolf B. Et al (18)	2017	Guía del médico sobre genes asociados con fenotipos similares a Rett: investigación de cohorte danesa y revisión de la literatura	Investigación de Cohorte	El diagnóstico actualmente es la clínica, mediante 4 principales criterios que son: afectación del movimiento de las manos, lenguaje, marcha y movimiento estereotipado de las manos.
2. Ching-wong L, Et al (24)	2019	Síndrome relacionado con FOXP1 de la genética clínica a la molecular y los mecanismos patogénicos	Artículo de Revisión	Menciona que para llegar a un diagnóstico del SR se debe usar criterios clínicos, en donde para el SRT son 3 criterios mientras que para atípico se usan 4.

3. Ehrhart F, Sangani N, Curfs L (25)	2018	Desarrollos actuales en la genética del síndrome de Rett y Rett- like	Artículo de Revisión	Menciona que para poder llegar a un diagnóstico de SR se debe usar los criterios de Hagberg mismos que han sido actualizado por Neul. Además nos menciona se puede usar la secuenciación de próxima generación para llegar a un respectivo diagnóstico
4. Jara A, Suarez S, De la Torre O. (15)	2021	Síndrome de Rett: reporte de una nueva variante patogénica y revisión de la literatura a propósito de dos casos clínicos.	Reporte de Caso	Es importante el diagnóstico clínica para SR, en unión con los criterios instaurados por Neul

Tabla 6 Diferenciar entre los métodos diagnósticos clínicos y genéticos

Autor	Fecha	Titulo	Estudio	Resultados
-------	-------	--------	---------	------------

<p>1. Shönewolf B. Et al (18)</p>	<p>2017</p>	<p>Guía del médico sobre genes asociados con fenotipos similares a Rett: investigación de cohorte danesa y revisión de la literatura review of the literature</p>	<p>Investigación de Cohorte</p>	<p>El diagnóstico actualmente es la clínica, mediante 4 principales criterios que son: afectación del movimiento de las manos, lenguaje, marcha y movimiento estereotipado de las manos.</p> <p>En la parte genética el principal enfoque se pueda usar paneles de genes y exoma completo o secuenciación de genoma</p> <p>Sin embargo la clínica siempre será la primordial para el diagnóstico</p>
<p>2. Schönewolf B, Et al (20)</p>	<p>2019</p>	<p>Variante de mosaico MECP2 en hombres con características clásicas del síndrome de Rett, incluido los movimientos estereotípicos de las manos</p>	<p>Artículo de Revisión</p>	<p>El principal método para llegar al diagnóstico es la clínica. Sin embargo para una parte genética se establece de mejor manera la tecnología de NGS (secuenciación de próxima generación) a diferencia de la secuenciación convencional</p>

<p>3. Gupta C, Chandrashekar, Jin T, Chenfeng, Khullar S, Chang Q, Wang D. (22)</p>	<p>2022</p>	<p>Llevar el aprendizaje automática a la investigación sobre discapacidades intelectuales y del desarrollo: inspirándose en las enfermedades neurológicas</p>	<p>Artículo de Revisión</p>	<p>El método de inteligencia artificial (IA) conjuntamente con el aprendizaje automático van a contribuir de gran manera para que se pueda llegar a un adecuado diagnóstico clínico</p> <p>También se ha evidenciado que es de gran ayuda en la parte genética la tecnología de secuenciación de próxima generación</p>
<p>4. Ehrhart F, Sangani N, Curfs L (25)</p>	<p>2018</p>	<p>Desarrollos actuales en la genética del síndrome de Rett y Rett- like</p>	<p>Artículo de Revisión</p>	<p>Menciona que para poder llegar a un diagnóstico de SR se debe usar primordialmente los criterios de Hagberg mismos que han sido actualizado por Neul.</p> <p>Además nos menciona se puede usar la secuenciación de próxima generación para llegar a un respectivo diagnóstico</p>