

# Aspectos neurobiológicos del Síndrome de Rett. Neurobiological Aspects of Rett Syndrome.

Andrés Liberona R.<sup>1</sup>, Manuel Albornoz-Miranda<sup>1</sup>

## **ABSTRACT**

*Rett Syndrome is a monogenic disorder linked to the X chromosome, of a progressive nature that affects neurodevelopment mainly in girls during the first stages of the life cycle. Its etiology is mainly due to loss-of-function single nucleotide change mutations of the MECP2 gene. This gene codes for the protein of the same name whose main function is to act as a global repressor of transcription through the recognition of methylated areas of CpG islands and the recruitment of corepressor factors that modulate gene expression by deacetylating histones. Among the main structural alterations associated with the syndrome are an atypical neuronal morphology with a size of the neuronal soma and a reduced number of dendritic spines, in addition to neurochemical alterations, especially in the GABAergic signal, leading to dysregulation between excitatory and inhibitory signals, causing epilepsy. A series of metabolic, oxidative, and inflammatory disorders have also been described. Until now, treatment has focused more on seeking symptomatic relief for the manifestations of the syndrome, but gene therapy has recently been developed with the aim of treating the pathology from its neurogenetic bases and thus avoiding altered development during childhood.*

**Key words:** Rett Syndrome, MECP2, Neurogenetics.  
*Rev. Chil Neuro-Psiquiat 2023; 61 (1); 107-117*

Recibido: 20-10-2021

Aceptado: 24-05-2022

**Financiamiento:** sin fuentes de apoyo financiero.

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Rett (RTT), descrito por primera vez en 1966 por el neurólogo austriaco Andreas Rett, es un trastorno progresivo, severo e irreversible del neurodesarrollo, caracterizado por un amplio rango de manifestaciones neurológicas y conductuales. La afectación es virtualmente exclusiva del sexo femenino. Su evolución típica comprende un período de desarrollo neurocognitivo normal hasta los 6-18 meses de vida, momento en que se inicia una fase de regresión con pérdida parcial de habilidad manual, motricidad amplia, lenguaje y aparición de estereotipias; su presentación clínica posee variantes atípicas.<sup>(1)</sup>

La base patológica del RTT consiste en una mutación ligada al cromosoma X, la cual se produce de novo en un 99% de los casos; los casos familiares de RTT son raros y se deben a una herencia ligada al cromosoma X de la madre. La mutación es letal en prácticamente la totalidad de embriones de sexo masculino<sup>(1)</sup>. El principal gen afectado corresponde a Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) debido a mutaciones de cambio de nucleótido único con pérdida de función del gen<sup>(2)</sup>. En menor medida, se han descrito mutaciones de los genes cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) y forhead box G1 (FOXP1).<sup>(1)</sup>

La proteína MeCP2 codificada por el gen MECP2, se expresa en altas concentraciones en neuronas y astrocitos cerebrales<sup>(3)</sup>. Un déficit de ésta genera deficiencia en la maduración neuronal, en la sinaptogénesis y en la conexión del circuito neuronal<sup>(4)</sup>. Su gen se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq28) y su principal función conocida es actuar como regulador transcripcional global mediante el reconocimiento de islas CpG metiladas<sup>(5)</sup>. Por ello, mutaciones que involucren al gen MECP2 son responsables de disrupciones en la expresión génica durante el desarrollo<sup>(6)</sup> como, por ejemplo, la disminución del crecimiento dendrítico neuronal, dificultando la conectividad entre neuronas<sup>(7)</sup>. Además, se han visto alteraciones en la señalización sináptica<sup>(7,8)</sup>, en procesamiento metabólico oxidativo<sup>(9)</sup> inflamatoria<sup>(10)</sup> y se han

descrito también alteraciones neurogliales, por ejemplo, en astrocitos.<sup>(11)</sup>

El diagnóstico de RTT se establece mediante la aplicación de criterios clínicos y el estudio molecular permite confirmarlo, además de aportar información respecto del pronóstico. Actualmente no existe tratamiento curativo para esta patología.<sup>(12)</sup>

En la presente revisión se busca dar cuenta de los aspectos generales del cuadro clínico, así como una visión en profundidad de los aspectos neurogénicos y fisiopatológicos a la base de este trastorno y cómo aquello se relaciona con las diversas alteraciones neuroconductuales.

### Epidemiología y características clínicas

El RTT es la segunda causa de discapacidad intelectual después del Síndrome de Down<sup>(13,14)</sup> y es una patología que se da casi exclusivamente en mujeres<sup>(14-16)</sup> durante la infancia y adolescencia temprana, pese a que se han reportado algunos casos en hombres<sup>(16,17)</sup>. Posee una incidencia estimada en la población general de 1 caso por cada 10.000 habitantes de sexo femenino a los 12 años<sup>(13)</sup> y se estima que su fenotipo clásico se da en 1 de cada 15.000 nacimientos<sup>(13)</sup>. Sin embargo, debido a la dificultad diagnóstica se vuelve complejo estimar la verdadera incidencia y prevalencia en población general.<sup>(14)</sup>

El diagnóstico de RTT se realiza según criterios clínicos y existen dos formas de presentación: el RTT clásico o típico, que corresponde a la presentación más frecuente (75% de los casos), y el RTT atípico. Si bien el diagnóstico es clínico, el estudio molecular permite su confirmación.<sup>(5)</sup>

El RTT típico se diagnostica en pacientes con un desarrollo aparentemente normal hasta los 6 a 18 meses de edad, posterior al cual existe regresión<sup>(18)</sup>. En la fase de regresión, el RTT típico se diagnostica estando presentes todos los siguientes criterios principales: 1) Pérdida parcial o total de habilidades manuales adquiridas, 2) Pérdida parcial o total del lenguaje hablado, 3) Anormalidad de la marcha, con dispraxia

motora o pérdida total de la habilidad, 4) Aparición de estereotipias, especialmente movimientos estereotipados de la mano tales como retorcer, apretar, aplaudir, golpear, frotar.<sup>(18)</sup>

Debe asegurarse el clínico de que estas manifestaciones no sean secundarias a trauma encefálico (peri o postnatal), enfermedad neurometabólica o a infección con secuelas neurológicas. En tal caso, se descarta el diagnóstico de RTT típico; se descarta igualmente si el desarrollo psicomotor es notoriamente anormal en los primeros 6 meses de vida.<sup>(18)</sup>

El diagnóstico de RTT atípico se hace si existe un período de regresión, debiendo estar presentes al menos dos de los cuatro criterios principales anteriormente señalados y al menos cinco de los siguientes once criterios que se detallan en la **Tabla 1**.<sup>(18)</sup>

En adición a lo anterior, existen algunas variantes específicas dentro del RTT atípico que, si bien se han reconocido en un número reducido de casos, se distinguen por su característica principal: la variante con lenguaje oral preservado, la variante congénita y la variante con aparición precoz de epilepsia.<sup>(18)</sup>

Posterior al período de regresión psicomotora, aparece una fase de estabilización o mejoría.

Esta nueva etapa se desarrolla generalmente entre la edad preescolar y la adultez; puede durar décadas y le permite al paciente desarrollarse íntegramente. La apraxia y los problemas motores son los que mayormente prevalecen durante esta fase. Finalmente, hay una etapa tardía de deterioro motor, que ocurre en la adultez, la que se asocia a movilidad reducida, distonía y deformación en manos y pies. No hay una declinación en la capacidad cognitiva o las habilidades manuales.<sup>(19)</sup>

El electroencefalograma no se hace de rutina. En el período de regresión es posible hallar alteraciones epileptiformes focales, multifocales y generalizadas, con ocurrencia de actividad rítmica theta principalmente en la región frontal.<sup>(19)</sup>

### **Mutaciones más frecuentes**

Mutaciones en el gen MECP2 constituyen la alteración genética más frecuentemente hallada en pacientes con RTT; se estima que hasta el 90% de los casos de RTT clásico, y cerca del 40% de los pacientes con RTT atípico, presentan mutaciones en este gen<sup>(5)</sup>. Ehrhart et al. configuraron la colección más extensa de variantes de MECP2 disponible hasta la fecha. Este estudio recopiló 4.573 mutaciones causantes de RTT; de éstas, solo 11 variantes de MECP2 están presentes en más del 1% de los pacientes y 863 mutaciones fueron reportadas una única vez, dando cuenta de la gran variabilidad mutagénica del gen MECP2.

**Tabla 1.** Criterios que apoyan el diagnóstico de RTT. Al menos 5 de los siguientes deben estar presente para el diagnóstico.

---

Trastornos respiratorios durante la vigilia
Bruxismo durante la vigilia
Patrón de sueño alterado
Tono muscular anormal
Alteraciones vasomotoras periférica
Escoliosis o cifosis
Retardo del crecimiento pondoestatural
Frialdad en las extremidades
Sonidos inapropiados al reír o gritar
Disminuida respuesta al dolor
Uso excesivo de gestos faciales y oculares

---

Se demostró adicionalmente que, en la mayoría de las mutaciones, existe un cambio C>T en islas CpG. Las cinco mutaciones reportadas con mayor frecuencia se detallan en la **Tabla 2**.<sup>(20,21)</sup>

Cabe señalar que, si bien se han reportado mutaciones en todas las regiones del gen MECP2, aquellas que modifican la señal de localización nuclear y las que generan un codón de terminación de forma precoz, se asocian a fenotipos más severos de RTT, en comparación a mutaciones de sentido erróneo y mutaciones que implican la delección C-terminal, las que tienen un fenotipo más leve.<sup>(22)</sup>

Posterior al hallazgo de MECP2 como gen causante de RTT, otros dos genes se han vinculado a la patogénesis de este síndrome. Estos corresponden a CDKL5 y FOXP1, los que, mutados, se asocian a fenotipos más severos y con aparición temprana de síntomas<sup>(22)</sup>. A la fecha, RettBASE reporta 398 mutaciones diferentes de CDKL5, cuya variante más frecuente es c.2372A>C (p.Gln791Pro) [14%]<sup>(23)</sup>; la misma base de datos contiene 44 reportes de mutaciones en FOXP1, siendo reportada más frecuentemente c.460dupG (p.Glu154Glyfs\*301) [15%].<sup>(24)</sup>

A pesar de los avances en la identificación de la patogénesis del RTT, hay evidencia que demuestra la existencia de pacientes con RTT negativos para MECP2, CDKL5 y FOXP1. Se han propuesto algunos genes que podrían estar también causando el RTT que incluye a: SMC1A, SCN2A, GABBR2A, IQSEC2, TCF4, HCN1, entre otros.<sup>(25)</sup>

### Funcionamiento general de la proteína MeCP2

El gran cuerpo de evidencia sugiere que la proteína MeCP2 funciona como un supresor general de la transcripción<sup>(26-28)</sup>, pese a que se ha reportado que puede también funcionar promoviendo la transcripción<sup>(29)</sup>. Existen varios modelos acerca del funcionamiento molecular de MeCP2, dentro de los que se encuentran: 1) el modelo de compactación de la cromatina (dificultando el acceso a la maquinaria transcriptor); 2) el modelo represor; 3) modelo activador (mediante interacción con el factor promotor de la transcripción CREB1); 4) modelo de splicing alternativo (interacción con YB1); 5) modelo de procesamiento de micro RNA (interacción con DGCR8)<sup>(27)</sup>. De todos ellos, el segundo es el que más evidencia posee para actuar como inhibidor global de la transcripción y que explicaría los déficits neurobiológicos y conductuales específicos del RTT.

La proteína MecP2 tiene dos grandes dominios que suelen resultar mutados en RTT, el dominio de unión a metil-CpG (Methyl Binding Domain; MBD) encargado de reconocer citosinas metiladas o hidroximetiladas sobre todo en islas CpG<sup>(27)</sup> y dominios de interacción con otras moléculas co-represoras, como el dominio de represión transcripcional (TRD) que interactúa con proteínas con actividad histona desacetilasa como mSin3A<sup>(26)</sup> y el factor co-represor Ncor/SMRT (NID).<sup>(28)</sup>

El MBD posee como sitios de unión al metil CA di nucleótido (mCA) y metil CG canónico (mCG), ambas zonas metiladas que se encuentran en una alta frecuencia de 1 por cada 100 pares de bases

**Tabla 2.** Mutaciones más frecuentes (>6%) halladas en pacientes con diagnóstico clínico de RTT y su frecuencia relativa.

Mutación del gen MECP2	Frecuencia de la mutación en pacientes RTT
c.473C>T (p.Thr158Met)	10.1%
c.502C>T (p.Arg168X)	8.9%
c.763C>T (p.Arg255X)	7.5%
c.808C>T (p.Arg270X)	6.8%
c880C>T (p.Arg294X)	6.1%

en el genoma neuronal<sup>(28)</sup> y, por tanto, explicaría los efectos selectivos de mutaciones de MECP2 en el tejido nervioso y no en otros tejidos. Una vez unido al ADN, MeCP2 recluta al complejo Ncor/SMRT, el cual incluye a la proteína histona desacetilasa asociada a represión transcripcional (HDAC3), por lo que actúa removiendo grupos acetilos de residuos de lisina en las colas histonas y por ende bloqueando la transcripción<sup>(27)</sup>. Así, mediante sus dos dominios de interacción, MeCP2 atrae al complejo NID hacia zonas metiladas del ADN para bajar la tasa de transcripción.<sup>(27,28)</sup>

Si bien en un principio se pensó que MeCP2 controlaba una pequeña cantidad de genes, la evidencia actual sustenta su función como un represor transcripcional global que funciona de manera dependiente de la metilación del ADN<sup>(28)</sup>. Así, una mutación con pérdida de función del gen MECP2 tiene una gran variedad de efectos sobre diversos genes y procesos que explican la diversidad de alteraciones a múltiples niveles por la mutación de un solo gen.

### Alteraciones Estructurales

La proteína MECP2 juega un rol crucial de mediación de la maduración neuronal y sináptica; cuando estos procesos se ven alterados por mutación del gen homónimo, se genera una morfología patológica en numerosas estructuras cerebrales.

Diversos estudios morfológicos post mortem, realizados tanto en cerebros de pacientes que padecían de RTT como en murinos mutantes para MECP2, revelan numerosos cambios anatomohistológicos. Al respecto, destaca una leve microcefalia, mayor pérdida de sustancia gris en comparación a la sustancia blanca, una reducción del volumen del cuerpo caloso, hipocampo, núcleo caudado, núcleos de la base y bulbo olfatorio, y disminución del espesor de la corteza frontal<sup>(30,31)</sup>. Se ha propuesto que la reducción de volumen de los lobos temporales y frontales operaría como un predictor de la severidad del fenotipo de RTT<sup>(32)</sup>. La disminución del volumen de diversas estructuras encefálicas, que se explica por un

volumen neuronal reducido, se debe en parte a la disrupción del metabolismo de fosfolípidos que contienen colina<sup>(33)</sup>. El metabolismo de fosfolípidos es crucial en el crecimiento celular dado que estas moléculas son parte de las membranas celulares. Murinos knockout para MECP2 poseen una reducida capacidad para aumentar la producción de fosfatidilcolina durante el período de crecimiento neuronal, limitando así su volumen y área media del soma neuronal<sup>(32,33)</sup>. Otro mecanismo propuesto para explicar la reducción de volumen de las estructuras, consiste en la disminución del volumen celular de los astrocitos<sup>(34)</sup>. También se ha hipotetizado una reducción del número de astrocitos en el sistema nervioso central, esto porque un biomarcador de astrocitos, el mio-inositol, presenta niveles significativamente bajos en ratas knockout para MECP2, en comparación a ratas con funcionamiento normal del gen.<sup>(33)</sup>

En el RTT se han descrito adicionalmente, numerosas alteraciones microscópicas. Entre estos cambios figura una reducción significativa de la longitud y arborización dendrítica, fenómeno reportado en las dendritas de neuronas piramidales hipocampales CA1, así como en neuronas piramidales de las capas II-IV de la corteza frontal y temporal, incluyendo la corteza motora.<sup>(32,35)</sup>

Los cambios dendríticos se explicarían en parte, debido a la afectación de la subunidad NR2A y NR2B del receptor NMDA, secundario a la mutación de MECP2. Se ha demostrado que existe una reducción significativa en la magnitud de los fenómenos de potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo dependiente de NMDA; la disrupción de estos fenómenos altera la longitud y la densidad dendrítica<sup>(36)</sup>. Por otra parte, la estabilidad dendrítica se compromete en presencia de abundantes mediadores inflamatorios. Al respecto se ha visto que la mutación de MECP2 se asocia a una acumulación de monocitos y macrófagos en la corteza cerebral; estas células inflamatorias expresan abundantemente el receptor P2X7R, el que tiene una función de promover la secreción de moléculas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , y PGE2. Un modelo murino

knockout para P2X7R restablece la estabilidad de las espinas dendríticas<sup>(37)</sup>. Adicionalmente, el crecimiento dendrítico y la maduración de las espinas dendríticas podrían verse afectados por una sobreexpresión del Factor Neurotrófico Derivado del Encéfalo (Brain Derived Neurotrophic Factor; BDNF), fenómeno que se ha descrito en ciertas mutaciones de MECP2.<sup>(38)</sup>

Existe también una reducción en densidad de neuronas piramidales, principalmente en las capas II-VII principalmente de la corteza frontal y temporal. Se ha sugerido que esto ocurre por una reducción del número total de neuronas piramidales (39). En la corteza frontal también se ha evidenciado una desorganización de los axones (40). Otras alteraciones incluyen una histología atípica en la corteza entorrinal y la fascia dentata; adicionalmente se ha visto una degeneración de fibras mielinizadas en el globo pálido interno (30). Por último, se ha reportado también una reducción en la pigmentación de la sustancia nigra.<sup>(39)</sup>

### Alteraciones Neuroquímicas

Se han descrito varias alteraciones neuroquímicas, oxidativas e inflamatorias en RTT que podrían estar a la base de los trastornos cognitivos y conductuales. Dentro de ellas se encuentran: reducción de los niveles de Cox2 en las espinas dendríticas distales (importante durante el período de poda sináptica), ausencia de Map2 en neuronas de la placa basal, disminución de los receptores dopaminérgicos D2R en el cuerpo estriado, disminución de dopamina y tirosina hidroxilasa en la sustancia nigra<sup>(7,41)</sup> y reducción del contenido extracelular de GABA.<sup>(8,42,43)</sup>

El desbalance entre señales inhibitorias y excitatorias, específicamente la señalización GABAérgica, ha sido uno de los principales mecanismos candidatos para explicar las anormalidades conductuales vistas en RTT. En esta línea es que Medriham et al., reportan la existencia de un desbalance en señalización Gabaérgica ya desde el día 7 postnatal en médula ventrolateral, debido a menor liberación presináptica, y menor densidad de subunidades alfa2 y alfa4 del receptor

postsináptico GABAa<sup>(42)</sup>. Chao et al., por su parte, reportan una disminución del 30% del contenido somático de GABA en las capas II y III de la corteza, así como de un 58% en cuerpo estriado de los ARNm de gad1 y gad2 (promotores de genes que controlan la síntesis de GABA) respecto a los controles<sup>(43)</sup>. Por otro lado, se ha reportado recientemente que no solo habría una disfunción en la transcripción a nivel neuronal sino que células neurogliales podrían estar involucradas<sup>(8)</sup>. Así, Dong et al., mostraron que los astrocitos tendrían un importante rol en la disfunción de la inhibición tónica sobre neuronas hipocampales piramidales de la región CA1<sup>(8)</sup>. Esto debido a un aumento en la expresión del transportador de GABA, GAT-3 que mediante un aumento de la captación del neurotransmisor estaría disminuyendo su cantidad disponible en el espacio extracelular<sup>(8)</sup>. Además de la baja de señalización inhibitoria se ha reportado también un aumento en señales excitatorias dependiente de glutamato. Por ejemplo, Balakrishnan & Mironov reportaron un aumento en ráfagas espontáneas de disparos de potenciales de acción en neuronas hipocampales debido a glutamato en un modelo murino knock out para MECP2<sup>(44)</sup>; en el mismo estudio reportaron una mayor cantidad de glutamato extracelular y mayor amplitud y duración de las ráfagas en comparación con controles<sup>(44)</sup>. Estas alteraciones dan cuenta de una falla en los procesos normales de inhibición y excitación que resulta en comportamientos repetitivos, descoordinación motora y alteraciones sensoriomotoras.<sup>(43)</sup>

Con respecto al metabolismo oxidativo, se ha observado un alto grado de oxidación en RTT, dada la presencia de marcadores como NPBI, 4HNA-PA, Malonaldehído e Isoprostano, además de productos de respuesta oxidativa como superóxido dismutasa, catalasa, PRDX1 y GST<sup>(9)</sup>. Este estado de oxidación aumentado se podría deber en parte, a mitocondriopatías causadas por el déficit de MeCP2; por ejemplo, el gen Uqcrc1, que codifica para una subunidad del complejo III, es un blanco de MeCP2, por lo que, frente a la disfunción de la misma, se sobreexpresa el complejo III, aumentando el estado de oxidación y bajando

los niveles de ATP mitocondrial<sup>(9)</sup>. Por otro lado, MeCP2 regula la expresión de genes relacionados con el control redox, como BDNF y Prodh, el primero es un factor protector contra la oxidación y ayuda en la plasticidad sináptica, mientras que la sobreexpresión del segundo eleva los ROS debido a la oxidación de la prolina<sup>(9)</sup>. Es importante recalcar que el daño cerebral por marcadores oxidativos precede siempre las manifestaciones clínicas y por tanto este podría ser un campo de intervención farmacológica temprana.

Por último, es esperable que un proceso patológico tan amplio posea también un componente inflamatorio. Es así como el grupo de Cortelazzo *et al.*, ocupando un modelo murino sintomático Mecp2-308 encontraron un alza en marcadores séricos de inflamación como proteínas de fase aguda: cininógeno-1, alfa-fetoproteína, proteína de unión a manosa C, alfa-1 antitripsina y alfa-2 macroglobulina<sup>(10)</sup>, además de un descenso de marcadores negativos de inflamación como serotransferrina, albúmina y apolipoproteína 1.<sup>(10)</sup>

### Tratamiento

No existe un tratamiento específico y curativo para el RTT que pueda detener el progreso o recuperar las funciones cognitivas y motoras<sup>(45)</sup>. Ello implica que el manejo actual es sintomático y éste apunta a mejorar la funcionalidad de los pacientes sin mejorar o modificar su condición de base. De esta manera, se ha utilizado el tratamiento conjunto de técnicas como fisioterapia con hidroterapia, terapia ocupacional, terapia de habla y lenguaje, asistencia nutricional, asistencia física y terapia farmacológica sintomática para reducir problemas respiratorios, convulsiones, y estreñimiento<sup>(46)</sup>. Se han implementado también otros tipos de terapias no invasivas que han mostrado utilidad recientemente, como la musicoterapia.<sup>(47)</sup>

Pese a lo anterior, se han diseñado terapias farmacológicas y no farmacológicas para curar a los pacientes. Con respecto a la terapia farmacológica, varios ensayos clínicos han mostrado efectividad de tratamientos con Trofinetida<sup>(48,49)</sup>, Acetato de Glatimatero<sup>(50)</sup> y dextrometamorfano<sup>(51)</sup>. La

mayoría de estudios considera como índice de mejoría la actividad epiléptica, y diversos tests de diagnóstico y severidad. Sin embargo, no hay criterios estandarizados para medir mejoría en RTT ni para humanos ni en modelos animales<sup>(45)</sup>. Se espera que en el futuro el uso de terapia genética apuntando directamente a recuperar el funcionamiento de la proteína MeCP2 pueda ser útil en prevenir y revertir el RTT. Hasta ahora se han utilizado enfoques con vectores virales adeno-asociados, pero su gran riesgo es la sobreexpresión de la proteína MeCP2<sup>(52)</sup>, sin embargo, los estudios han encontrado márgenes seguros debido a una respuesta tóxica dosis dependiente mediante su inyección directa en el líquido cefalorraquídeo<sup>(52)</sup>. Es importante notar que estos tratamientos han sido llevados a cabo en ratones, pero a su vez es interesante considerar que los estudios muestran aumento en la supervivencia de los mismos independiente de la ruta de administración, la edad del tratamiento o el diseño viral genómico.<sup>(52)</sup>

En cuanto a la terapia no farmacológica, el grupo de Hao *et al.*, en un estudio ocupando estimulación cerebral profunda en ratones en los circuitos entre fimbria hipocampal y fórnix, lograron revertir los déficits de memoria dependientes de hipocampo<sup>(53)</sup> como lo son el miedo contextual y la memoria espacial, además de otros parámetros celulares como neurogénesis y neuroplasticidad hipocampal<sup>(53)</sup>. Este estudio podría servir como base para aproximaciones más invasivas en el tratamiento de la patología, en particular un abordaje neuroquirúrgico funcional mediante estimulación cerebral profunda podría ser una alternativa, por ejemplo, en pacientes refractarias a tratamiento farmacológico.

### CONCLUSIÓN

El síndrome de Rett es una alteración neurogenética del desarrollo que afecta principalmente a niñas durante las primeras etapas del ciclo vital. Su fisiopatología es explicada generalmente por mutaciones en el gen MECP2 que codifica para la proteína homónima, cuya función es actuar

como un represor global de la transcripción génica mediante la acetilación de las histonas y el reclutamiento de otros cofactores represivos. Este tipo de funcionamiento particular causa que tanto sus manifestaciones clínicas, como estructurales y neuroquímicas sean ampliamente variadas, explicadas por múltiples micro-desregulaciones en la actividad genética transcripcional. De este modo, resulta coherente que una alteración monogénica, contrario a lo esperado, cause un

espectro de alteración del desarrollo psicomotor tan amplio. Dadas las diversas disfunciones morfoestructurales y neuroquímicas presentes, la totalidad de los tratamientos actuales se han enfocado en dar un alivio sintomático y no curativo. Se espera que en el futuro el avance de la terapia génica y un screening genotípico accesible de manera masiva pueda detectar y prevenir la aparición de la enfermedad mediante la regulación directa de la proteína MeCP2.

### **RESUMEN**

*El Síndrome de Rett es un trastorno monogénico ligado al cromosoma X, de carácter progresivo que afecta el neurodesarrollo principalmente de niñas durante las primeras etapas del ciclo vital. Su etiología se debe principalmente a las mutaciones de cambio de nucleótido único con pérdida de función del gen MECP2. Este gen codifica para la proteína del mismo nombre cuya principal función es actuar como un represor global de la transcripción mediante el reconocimiento de zonas metiladas de islas CpG y el reclutamiento de factores correpresores que modulan la expresión génica desacetilando histonas. Dentro de las principales alteraciones estructurales asociadas al síndrome se encuentran una morfología neuronal atípica con tamaño del soma neuronal y número de espinas dendríticas reducido, además de alteraciones neuroquímicas sobre todo en la señalización GABAérgica llevando a una desregulación entre señales excitatorias e inhibitorias, causando epilepsia. También se han descrito una serie de alteraciones metabólicas, oxidativas e inflamatorias. El tratamiento hasta ahora se ha enfocado más en buscar un alivio sintomático para las manifestaciones del síndrome pero se ha desarrollado recientemente terapia génica con el objetivo de tratar desde sus bases neurogenéticas la patología y evitar así el desarrollo alterado durante la niñez.*

**Palabras clave:** Síndrome de Rett, MECP2, Neurogenética.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Banerjee A, Miller M, Li K, Sur M, Kaufmann W. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain*. 2019;142(2):239-248.
2. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*. 1999 Oct;23(2):185-8. doi: 10.1038/13810. PMID: 10508514.
3. P. Key A, Jones D, Peters S. Spoken words processing in Rett syndrome: Evidence from event-related potentials. *International Journal of Developmental Neuroscience* 73 (2019) 26-31.
4. Wu H, Tao J, Chen P, Shahab A, Ge W, Hart R, Ruan X, Ruan Y, Sun Y. Genome-wide analysis reveals methyl-CpG-binding protein 2-dependent regulation of microRNAs in a mouse model of Rett syndrome. *PNAS* (2010). Vol.107 42:18161-18166
5. Aron C, Rauch G, Benavides F, Repetto G. Síndrome de Rett: Análisis molecular del gen MECP2 en pacientes chilenas. *Rev. chil. pediatr*. 2019; 90(2): 152-156
6. Cortés F, Kleinstaub K, López I. Enfermedades



- neurogenéticas en niños y adolescentes. *Revista médica Clínica Las Condes* (2008); 19(5) 559-566.
7. Armstrong D. *Neuropathology of Rett Syndrome. Mental Retardations and Developmental Disabilities Research Reviews* (2002) 8: 72-76.
  8. Dong Q, 2020 An astrocytic influence on impaired tonic inhibition in hippocampal CA1 pyramidal neurons in a mouse model of Rett syndrome.
  9. Filosa S, Pecorelli A, D'Esposito M, Valacchi G, Hajek J. Exploring the possible link between MeCP2 and oxidative stress in Rett Syndrome. *Free Rad Bio Med* (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.019>
  10. Cortelazzo A, 2017 Persistent Unresolved Inflammation in the Mecp2-308 Female Mutated Mouse Model of Rett Syndrome.
  11. Stehberg J, Moraga-Amaro R, Salazar C, Becerra A, Echeverría C, Orellana JA, Bultynck G, Ponsaerts R, Leybaert L, Simon F, Sáez JC, Retamal MA. Release of gliotransmitters through astroglial connexin 43 hemichannels is necessary for fear memory consolidation in the basolateral amygdala. *FASEB J.* 2012 Sep;26(9):3649-57. doi: 10.1096/fj.11-198416. Epub 2012 Jun 4. PMID: 22665389.
  12. Pantaleón F. G, Juvier R. T. Bases moleculares del síndrome de Rett, una mirada actual. *Revista Chilena de Pediatría.* 2015;86(3):142-151
  13. Blanco NM, Manresa VS, Mesch GJ, Melgarejo MJ. Síndrome de Rett: criterios diagnósticos. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.* 2006;(153):22-8
  14. <https://rarediseases.org/rare-diseases/rett-syndrome/>
  15. 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 Aug 12;20(16):3925. doi: 10.3390/ijms20163925. PMID: 31409060; PMCID: PMC6719047.
  16. Jan MM, Dooley JM, Gordon KE. Male Rett syndrome variant: application of diagnostic criteria. *Pediatr Neurol.* 1999 Mar;20(3):238-40. doi: 10.1016/s0887-8994(98)00150-7. PMID: 10207936.
  17. Khan AA, Kirmani S. Mild presentation of the congenital variant Rett syndrome in a Pakistani male: expanding the phenotype of the forkhead box protein G1 spectrum. *Clin Dysmorphol.* 2020 Apr;29(2):111-113. doi: 10.1097/MCD.0000000000000302. PMID: 31577544.
  18. Neul J, Kaufmann W, Glaze D, Christodoulou J, Clarke A, Bahi-Buisson N et al. Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature. *Annals of Neurology.* 2010;68(6):944-950.
  19. Lotan M, Ben-Zeev B. Rett Syndrome. A Review with Emphasis on Clinical Characteristics and Intervention. *The Scientific World JOURNAL.* 2006;6:1517-1541.
  20. Operto F.F, Mazza R, Pastorino G.M.G, Verrotti A, Coppola G. Epilepsy and genetic in Rett syndrome: A review. *Brain and Behavior* (2019) 9:e01250. DOI: 10.1002/brb3.1250
  21. Ehrhart F, Jacobsen A, Rigau M, Bosio M, Kaliyaperumal R, Laros J et al. A catalogue of 863 Rett-syndrome-causing MECP2 mutations and lessons learned from data integration. *Scientific Data.* 2021;8(1).
  22. Chahil G, Bollu PC. Rett Syndrome. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482252/>
  23. Christodoulou J, Krishnaraj R. Summary of CDKL5 mutations [Internet]. Mecp2.chw.edu.au. 2021 [citadado el 12-09-2021]. Disponible en: [http://mecp2.chw.edu.au/cdkl5/cdkl5\\_summary\\_mutations.php?sel=freq](http://mecp2.chw.edu.au/cdkl5/cdkl5_summary_mutations.php?sel=freq)
  24. Christodoulou J, Krishnaraj R. Summary of CDKL5 mutations [Internet]. Mecp2.chw.edu.au. 2021 [citadado el 12-09-2021]. Disponible en: [http://mecp2.chw.edu.au/foxg1/foxg1\\_summary\\_mutations.php?sel=freq](http://mecp2.chw.edu.au/foxg1/foxg1_summary_mutations.php?sel=freq)
  25. Ehrhart F, Sangani N, Curfs L. Current developments in the genetics of Rett and Rett-like syndrome. *Current Opinion in Psychiatry.* 2018;31(2):103-108
  26. Nan X, Ng HH, Johnson CA, Laherty CD, Turner BM, Eisenman RN, Bird A. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature.* 1998 May 28;393(6683):386-9. doi: 10.1038/30764. PMID: 9620804.
  27. Lyst MJ, Bird A. Rett syndrome: a complex disorder with simple roots. *Nat Rev Genet.* 2015

- May;16(5):261-75. doi: 10.1038/nrg3897. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25732612.
28. Shah R.R, Bird A.P. MeCP2 mutations: progress towards understanding and treating Rett syndrome. *Genome med* (2017) 9:17 DOI: 10.1186/s13073-017-0411-7.
  29. Lei M, Tempel W, Chen S, Liu K, Min J. Plasticity at the DNA recognition site of the MeCP2 mCG-binding domain. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2019 Sep;1862(9):194409. doi: 10.1016/j.bbagem.2019.194409. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31356990.
  30. Leontovich T, Mukhina J, Fedorov A, Belichenko P. Morphological Study of the Entorhinal Cortex, Hippocampal Formation, and Basal Ganglia in Rett Syndrome Patients. *Neurobiology of Disease.* 1999;6(2):77-91
  31. Belichenko N, Belichenko P, Li H, Mobley W, Francke U. Comparative study of brain morphology in *Mecp2* mutant mouse models of Rett syndrome. *The Journal of Comparative Neurology.* 2008;508(1):184-195
  32. Rietveld L, Stuss D, McPhee D, Delaney K. Genotype-specific effects of *Mecp2* loss-of-function on morphology of Layer V pyramidal neurons in heterozygous female Rett syndrome model mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2015;9.
  33. Viola A, Saywell V, Villard L, Cozzone P, Lutz N. Metabolic Fingerprints of Altered Brain Growth, Osmoregulation and Neurotransmission in a Rett Syndrome Model. *PLoS ONE.* 2007;2(1):e157.
  34. Nagai K, Miyake K, Kubota T. A transcriptional repressor MeCP2 causing Rett syndrome is expressed in embryonic non-neuronal cells and controls their growth. *Developmental Brain Research.* 2005;157(1):103-106.
  35. Chapleau C, Calfa G, Lane M, Albertson A, Larimore J, Kudo S et al. Dendritic spine pathologies in hippocampal pyramidal neurons from Rett syndrome brain and after expression of Rett-associated MECP2 mutations. *Neurobiology of Disease.* 2009;35(2):219-233.
  36. Asaka Y, Jugloff D, Zhang L, Eubanks J, Fitzsimonds R. Hippocampal synaptic plasticity is impaired in the *Mecp2*-null mouse model of Rett syndrome. *Neurobiology of Disease.* 2006;21(1):217-227.
  37. Garré J, Silva H, Lafaille J, Yang G. P2X7 receptor inhibition ameliorates dendritic spine pathology and social behavioral deficits in Rett syndrome mice. *Nature Communications.* 2020;11(1).
  38. Zhou Z, Hong E, Cohen S, Zhao W, Ho H, Schmidt L et al. Brain-Specific Phosphorylation of MeCP2 Regulates Activity-Dependent *Bdnf* Transcription, Dendritic Growth, and Spine Maturation. *Neuron.* 2006;52(2):255-269.
  39. Belichenko P, Hagberg B, Dahlström A. Morphological study of neocortical areas in Rett syndrome. *Acta Neuropathologica.* 1997;93(1):50-61.
  40. Belichenko P, Wright E, Belichenko N, Masliash E, Li H, Mobley W et al. Widespread changes in dendritic and axonal morphology in *Mecp2*-mutant mouse models of rett syndrome: Evidence for disruption of neuronal networks. *The Journal of Comparative Neurology.* 2009;514(3):240-258.
  41. Wong DF, Blue ME, Brasic JR, Nandi A, Valentine H, Stansfield KH, Rousset O, Bibat G, Yablonski ME, Johnston MV, Gjedde A, Naidu S. Are dopamine receptor and transporter changes in Rett syndrome reflected in *Mecp2*-deficient Mice? *Exp Neurol* (2018) Sep;307:74-81. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.05.019
  42. Early Defects of GABAergic Synapses in the Brain Stem of a MeCP2 Mouse Model of Rett Syndrome L Medrihan 2008
  43. Chao H-T, Cheng H, Samaco R.C, Xue M, Chahrour M, Yoo J, Neul J. L, Gong S, Lu H-C, Heintz N, Ekker M, Rubenstein J.L.R, Noebels J.L, Rosenmund C, Zoghbi H. Y. Dysfunction in GABA signalling mediate autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. *Nature* (2010) 468:263-269. DOI: 10.1038/nature09582.
  44. Balakrishnan, Saju, and Sergej L Mironov. "Regenerative glutamate release in the hippocampus of Rett syndrome model mice." *PloS one* vol. 13,9 e0202802. 26 Sep. 2018, doi:10.1371/journal.pone.0202802
  45. Banerjee A, Miller MT, Li K, Sur M, Kaufmann WE. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain.* 2019 Feb 1;142(2):239-248. doi: 10.1093/brain/awy323. PMID: 30649225; PMCID: PMC6933507.
  46. "Rett Syndrome Fact Sheet", NINDS, Publication

- date November 2009. NIH Publication No. 09-4863. Disponible en <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Rett-Syndrome-Fact-Sheet>. Consultado el 10/10/2021.
47. Chou MY, Chang NW, Chen C, Lee WT, Hsin YJ, Siu KK, Chen CJ, Wang LJ, Hung PL. The effectiveness of music therapy for individuals with Rett syndrome and their families. *J Formos Med Assoc.* 2019 Dec;118(12):1633-1643. doi: 10.1016/j.jfma.2019.01.001. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30670340.
  48. Glaze DG, Neul JL, Kaufmann WE, Berry-Kravis E, Condon S, Stoms G, Oosterholt S, Della Pasqua O, Glass L, Jones NE, Percy AK; Rett 002 Study Group. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome. *Neurology.* 2019 Apr 16;92(16):e1912-e1925. doi: 10.1212/WNL.0000000000007316. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30918097; PMCID: PMC6550498.
  49. Glaze DG, Neul JL, Percy A, Feyma T, Beisang A, Yaroshinsky A, Stoms G, Zuchero D, Horrigan J, Glass L, Jones NE. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study of Trofinetide in the Treatment of Rett Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017 Nov;76:37-46. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.002. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28964591.
  50. Djukic A, Holtzer R, Shinnar S, Muzumdar H, Rose SA, Mowrey W, Galanopoulou AS, Shinnar R, Jankowski JJ, Feldman JF, Pillai S, Moshé SL. Pharmacologic Treatment of Rett Syndrome With Glatiramer Acetate. *Pediatr Neurol.* 2016 Aug;61:51-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.05.010. Epub 2016 May 27. PMID: 27363291.
  51. Smith-Hicks CL, Gupta S, Ewen JB, Hong M, Kratz L, Kelley R, Tierney E, Vaurio R, Bibat G, Sanyal A, Yenokyan G, Brereton N, Johnston MV, Naidu S. Randomized open-label trial of dextromethorphan in Rett syndrome. *Neurology.* 2017 Oct 17;89(16):1684-1690. doi: 10.1212/WNL.0000000000004515. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28931647; PMCID: PMC5644464.
  52. Sinnott SE, Gray SJ. Recent endeavors in MECP2 gene transfer for gene therapy of Rett syndrome. *Discov Med.* 2017 Oct;24(132):153-159. PMID: 29272692.
  53. Hao S, Tang B, Wu Z, Ure K, Sun Y, Tao H, Gao Y, Patel AJ, Curry DJ, Samaco RC, Zoghbi HY, Tang J. Forniceal deep brain stimulation rescues hippocampal memory in Rett syndrome mice. *Nature.* 2015 Oct 15;526(7573):430-4. doi: 10.1038/nature15694. PMID: 26469053; PMCID: PMC4828032.

---

**Correspondencia a:**

Andrés Liberona  
 Matta Oriente 745, Departamento 11, Ñuñoa, Santiago, Chile.  
[andres.rojas.l@ug.uchile.cl](mailto:andres.rojas.l@ug.uchile.cl)