

SÍNDROME DE RETT: DESDE LA FISIOPATOLOGÍA A LAS NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO

ANA M. CABAL-HERRERA, CHRISTOPHER W. BEATTY

Department of Pediatrics, Division of Neurology, Nationwide Children's Hospital -
The Ohio State University, USA

Dirección postal: Christopher Beatty, 700 Children's Dr. Columbus OH, 43205, USA

E-mail: Christopher.Beatty@nationwidechildrens.org

Resumen

El síndrome de Rett (SR) es un desorden del neurodesarrollo que afecta principalmente a mujeres y es causado por una variante patogénica en el gen *MECP2*. Esta enfermedad se caracteriza por una regresión del desarrollo que resulta en el deterioro del lenguaje expresivo, habilidades manuales, y deambulación, y está acompañado de estereotipias manuales. El objetivo de este artículo es proporcionar una visión general del diagnóstico, la historia natural y el tratamiento.

Palabras clave: síndrome de Rett, *MECP2*, pediatría

Abstract

Rett syndrome: from physiopathology to latest news in therapy

Rett Syndrome (RTT) is a neurodevelopment disorder which primarily affects females and is caused by pathogenic variants in the *MECP2* gene. The disease has a characteristic developmental regression resulting in impairment of expressive language, hand skills, and ambulation that is accompanied by hand stereotypies. The goal of this article is to provide an overview of the diagnosis, natural history, and treatment.

Key words: Rett syndrome, *MECP2*, pediatrics

Se realizó una búsqueda de artículos publicados en los últimos 10 años, con énfasis en los últimos 5 años. Se utilizaron diferentes ba-

ses de datos, incluyendo PubMed. Las palabras claves de búsqueda fueron: síndrome de Rett, *MECP2*, síntomas, diagnóstico y tratamiento. Estos artículos fueron revisados y se seleccionaron 14 con información actualizada.

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por presentar inicialmente un desarrollo normal, seguido por pérdida del lenguaje y de la función motora manual acompañado de prominentes estereotipias motoras manuales y anormalidades en la marcha¹. Ocurre en 1.09/10 000 mujeres y la causa más común es la mutación en el gen que codifica la Proteína 2 de unión a Metil-CpG (*MECP2*) ubicada en el cromosoma X².

Fisiopatología

La fisiopatología del Síndrome de Rett (SR) implica múltiples mecanismos complejos que afectan la función y el desarrollo neuronal. La causa genética del síndrome de Rett, *MECP2*, localizado en Xq28, se identificó en 1999². Variantes de *MECP2* se encuentran en el 95-97% de las niñas con SR típico¹. Los individuos con SR tienen una morfología neuronal anormal sin muerte celular, la cual se sospecha es la causa del fenotipo SR, ya que el rescate de *MECP2* en modelos murinos ha logrado revertirlo³.

La pérdida de función de *MECP2* provoca una desregulación de múltiples vías moleculares. Por ejemplo, las mutaciones en *MECP2* alteran la señalización del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) al aumentar la expresión de la quinasa asociada al receptor de interleucina-1 tipo 1 (IRAK1) y al interrumpir la represión de genes inflamatorios, lo que contribuye a la neuroinflamación y la disfunción neuronal. La activación excesiva de la vía NF- κ B se ha relacionado con una reducción de la complejidad dendrítica y otras anomalías neuronales en modelos del SR⁴. Además de la alteración de la vía de señalización NF- κ B, la pérdida de función de *MECP2* afecta a otras vías críticas. *MECP2* regula la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), esencial para la supervivencia, diferenciación y plasticidad sináptica de las neuronas. También interactúa con la vía fosfatidilinositol 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/AKT), involucrada en la supervivencia y el crecimiento celular.

Asimismo, *MECP2* refuerza la señalización del Transductor de Señal y Activador de la Transcripción 3 (STAT3) al promover la supresión del Supresor de la Señalización de Citocinas 5 (SOCS5) mediada por miR-124. Las mutaciones en *MECP2* conducen a niveles reducidos de miR-124, resultando en un aumento de la expresión de SOCS5. El SOCS5 elevado inhibe la activación de STAT3, deteriorando así las vías de señalización dependientes de STAT3, un factor de transcripción crucial involucrado en diversos procesos celulares, incluyendo respuestas inmunes y señalización neurotrófica⁵.

Otra consecuencia de la pérdida de función de *MECP2* es la activación de la vía P53, lo que conduce a senescencia neuronal y respuestas de estrés. Esta activación afecta la ramificación dendrítica y contribuye a los aspectos neurodegenerativos del SR⁶. Por lo tanto, hay varias vías afectadas por la pérdida de función de *MECP2*, y la comprensión de estos mecanismos es crucial para desarrollar terapias dirigidas para el SR.

La pérdida de *MECP2* afecta varias etapas del desarrollo cerebral, llevando a anomalías estructurales y funcionales. Esto incluye alteraciones en la morfología dendrítica, reducción de la densidad de espinas y disrupción de la plas-

ticidad sináptica, las cuales son críticas para las funciones cognitivas y motoras.

Anomalías mitocondriales, incluyendo un control de calidad mitocondrial deteriorado y estrés oxidativo, han sido identificadas como factores contribuyentes en el SR. Estos defectos mitocondriales pueden llevar a un aumento del daño oxidativo y a una mayor disfunción neuronal. La leriglitazona, un agonista de PPAR γ , ha mostrado eficacia en mejorar la función mitocondrial y reducir la neuroinflamación en modelos del SR⁷.

Varias mutaciones del *MECP2* se han sido asociadas con la enfermedad, condicionando un amplio espectro en gravedad del síndrome. Algunas variantes, como R168X, son conocidas por causar fenotipos más graves, mientras que variantes como R306C condicionan un fenotipo mucho más leve, cuya única característica clínica grave es la falta de lenguaje. Esto ha permitido determinar un grado de pronóstico a largo plazo dependiente de las variantes específicas implicadas⁸.

La fisiopatología del SR es multifacética, involucrando mecanismos genéticos, moleculares, celulares y sistémicos. La interacción entre células neuronales y no neuronales, la disfunción mitocondrial y la desregulación generalizada de genes son componentes clave del proceso de la enfermedad.

Síndrome de Rett típico

Los criterios diagnósticos del SR típico se actualizaron por última vez en el 2010 por un comité de expertos con el fin de facilitar mayor claridad diagnóstica¹. Para el diagnóstico, la niña debe experimentar regresión del desarrollo, seguido por un período de recuperación o estabilización. La niña debe cumplir todos los criterios enunciados a continuación: 1) Pérdida parcial o completa de las habilidades motoras manuales, 2) Pérdida parcial o total del lenguaje verbal, 3) anomalías en la marcha, 4) Estereotipias manuales. Adicionalmente, el desarrollo durante los primeros 6 meses de vida debe ser normal; y no debe presentar antecedentes de lesión cerebral.

Síndrome de Rett atípico

Los individuos con SR atípico pueden tener características similares al SR típico, pero no

cumplen los cuatro criterios diagnósticos principales del SR típico. Estos individuos tienen un periodo de regresión seguido por un periodo de recuperación o estabilización, presentando además 2 de los 4 criterios principales del SR típico, y 5 de los 11 criterios de soporte para SR atípico, los cuales incluyen: alteraciones respiratorias en vigilia, bruxismo, alteraciones del patrón de sueño, anormalidades del tono muscular, alteraciones vasomotoras periféricas, escoliosis/cifosis, retraso del crecimiento, manos y pies pequeños y fríos, episodios de risa/gritos fuera de contexto, respuesta disminuida al dolor y comunicación ocular intensa (señalización ocular o apuntar con la mirada)¹. Dado que hay mayor variabilidad en la presentación del SR atípico, esta revisión se enfocará en las características del SR típico.

Historia natural de la progresión de la enfermedad

El desarrollo es normal durante los primeros 6 meses de vida, pero luego comienzan a presentarse anormalidades⁹. Generalmente hay un retraso en la adquisición de hitos del desarrollo típicos durante los siguientes 12 meses, siendo el habla, el sentarse, el gatear y el caminar los más afectados. A partir del segundo año de vida, las niñas con SR atraviesan una regresión con pérdida de movimientos intencionales de las manos y aparición de estereotipias. En los siguientes años, las niñas perderán algunas habilidades previamente obtenidas, como lenguaje expresivo y deambulación. A los 4-5 años de edad la regresión se detiene. Luego de esta estabilización, las niñas con SR tienen una progresión lenta. Durante este período, pueden surgir múltiples condiciones incluyendo epilepsia, apneas/hiperventilación o problemas gastrointestinales. El tono puede empeorar, limitando aún más la movilidad. En la adultez, puede haber una progresión adicional con rigidez, parkinsonismo y escoliosis. Estas características empeoran la movilidad, y en algunos individuos, llevan a la pérdida de la deambulación¹⁰. Los estudios realizados en Norteamérica han determinado una supervivencia del 50% en la quinta década de la vida. La causa de muerte más común reportada son los problemas cardiorrespiratorios secundarios a aspiración¹¹.

Manifestaciones multisistémicas del síndrome de Rett

Comunicación

En el SR, la comunicación expresiva está significativamente comprometida. Las niñas comúnmente adquieren habilidades de sonrisa social, arrullo y balbuceo. La mayoría conserva la capacidad de sonreír y aproximadamente 2/3 retienen el balbuceo⁹. La expresión con palabras aisladas la adquiere el 77%, pero solo se mantiene en un 20% de ellas una vez atravesada la fase de regresión de la enfermedad. La terapia de lenguaje está centrada en el uso de dispositivos de comunicación aumentativa y alternativa (CAA).

Habilidades motoras

Aunque presentes durante el desarrollo temprano, las habilidades motoras finas se pierden durante la fase de regresión a medida que empeoran las estereotipias¹². Los individuos con SR clásico típicamente adquieren la capacidad de alimentarse con los dedos, sostener una botella y transferir objetos. Después de la fase de regresión, solo el 24% mantiene la prensión⁹.

La adquisición de hitos motores comúnmente se retrasa en los primeros 1-2 años de vida antes del inicio de la regresión. La mayoría de las niñas aprenden a rodar y sentarse de forma independiente, pero solo la mitad puede deambular de forma independiente. Habilidades motoras más complejas, como subir escaleras o montar en triciclo, rara vez se alcanzan.

Estereotipias

La presencia de estereotipias en manos es necesaria para el diagnóstico del SR clásico¹. Estos movimientos comúnmente se presentan justo antes de los 2 años y la mayoría son precedidos por regresión del desarrollo¹². Se caracterizan por llevarse las manos a la boca, aplaudir, frotar los dedos, apretar las manos, o retorcerlas.

Epilepsia

La epilepsia es común en los individuos con SR clásico; un 60% la puede presentar como parte de la historia natural, comúnmente en los primeros años de la niñez después de la fase de regresión de la enfermedad. No hay un patrón particular en la epilepsia. Aproximadamente la

mitad de los individuos presentan convulsiones focales y la mitad convulsiones generalizadas¹³. Estudios recientes sugieren que la epilepsia en el SR es más fácil de controlar que la epilepsia típica, y solo un 16% desarrolla epilepsia refractaria a medicamentos.

Problemas cardiorrespiratorios

Diversas alteraciones respiratorias pueden estar presentes a lo largo de la vida en individuos con SR. Los patrones respiratorios irregulares generalmente comienzan alrededor de los 3 años de edad¹⁴. La mayoría tendrá anomalías respiratorias durante la infancia con hiperventilación (51%), contención de la respiración (67%), y deglución de aire (47%), que tienden a fluctuar con el tiempo, con casi el 100% de los pacientes experimentando algún problema durante sus vidas.

Aunque las anomalías de conducción cardíaca no son tan comunes como los problemas respiratorios, en el SR se puede observar prolongación del QT corregido en aproximadamente el 10% de los individuos. La presencia de anomalías de conducción cardíaca se asocia con alteraciones respiratorias diurnas más graves¹⁵.

Manifestaciones gastrointestinales

Múltiples problemas gastrointestinales acompañan al SR clásico. La dismotilidad es un problema frecuente en el SR clásico, experimentado por el 92% de los individuos. Estos problemas incluyen: tiempos de alimentación prolongados, reflujo gastroesofágico, emesis, asociados a asfisia o náuseas con las comidas¹⁶. También se presentan alteraciones nutricionales (47%) como bajo peso y sobrepeso, así como anomalías esqueléticas con fracturas o poca mineralización ósea (37%). En algunos individuos, es necesario el uso de sondas gastrointestinales para abordar los problemas gastrointestinales y nutricionales.

Nuevas terapias para el síndrome de Rett

Anteriormente, el manejo sintomático del SR era el pilar de la terapia. Sin embargo, a partir de 2023, hay un medicamento aprobado específicamente para el uso en SR para niñas mayores de 2 años, la trofinetida, que actúa como un análogo del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). En el SR, la expresión del gen *MECP2* está

disminuida. Estudios en modelos murinos han demostrado que aumentar los niveles del BDNF puede mejorar los desenlaces. El BDNF es importante para el desarrollo y funcionamiento de las neuronas, pero no pasa fácilmente a través de la barrera hematoencefálica. El IGF-1 tiene efectos similares sobre la supervivencia sin los problemas para atravesar la barrera hematoencefálica, y se ha demostrado que se tolera mejor cuando se administra vía trofinetida. El tratamiento con trofinetida en modelos murinos resultó en una mejora de la plasticidad cortical, pero no rescató completamente el fenotipo del SR¹⁷. Los resultados de los ensayos de fase 3 mostraron mejoras en el Cuestionario de Comportamiento del Síndrome de Rett y la escala de Impresión Clínica Global durante 12 semanas¹⁸. El efecto secundario más significativo de esta terapia es la diarrea, que a veces puede ser difícil de manejar, requiriendo intervenciones en el régimen intestinal.

Mientras que la adición de una terapia modificadora de la enfermedad ha brindado esperanza a muchas familias con individuos con SR, hay una continua expectativa sobre el desarrollo en curso de terapias génicas. Actualmente, hay 2 estudios que han reportado el tratamiento de individuos con SR con terapias génicas. NCT05898620 está reclutando en EE. UU., cuyo medicamento de estudio es un AAV9 recombinante, no replicante, que lleva un transgén *MECP2* humano de longitud completa (clinicaltrials.gov). Este estudio administra la totalidad del gen *MECP2* a través de la administración intraventricular cerebral. Utiliza una tecnología "EXACT" (Expresión de Auto-Regulación Controlada del Transgén) que autorregula la expresión del transgén para prevenir un fenotipo de duplicación de *MECP2*. La dosis inicial ha sido bien tolerada, pero actualmente no hay datos de resultados disponibles¹⁹.

Además, un segundo agente está en ensayos, NCT05606614 y NCT05606614, enrolando tanto a adultos como a pacientes pediátricos; el medicamento de estudio es un vector AAV9 recombinante, no replicante, auto complementario que codifica el gen mini*MECP2* (clinicaltrials.gov). El estudio administra una versión truncada del gen *MECP2* por vía intratecal y hasta ahora el tratamiento ha sido bien tolerado. Los dos sujetos en la cohorte de adultos han mostrado mejoría en

el movimiento, la comunicación y la epilepsia. Los sujetos en la cohorte pediátrica han tolerado el tratamiento, pero los datos de resultados aún no están disponibles²⁰.

Conclusión

El SR es un trastorno del neurodesarrollo causado por variantes patogénicas del *MECP2* con compromiso multisistémico que requiere un enfoque integral de manejo. La aparición

de una terapia modificadora de la enfermedad más reciente, trofinetida, ha permitido algunas mejoras en la función y hay ensayos en curso de terapia génica que pueden proporcionar una mejora más robusta o una posible cura.

Conflicto de intereses: El Dr. Christopher Beatty es consultor para Acadia Pharmaceuticals. La Dra. Ana Cabal Herrera no tiene conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68: 944-50.
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; 23: 185-8.
3. Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* 2007; 315: 1143-7.
4. Kishi N, MacDonald JL, Ye J, Molyneaux BJ, Azim E, Macklis JD. Reduction of aberrant NF- κ B signalling ameliorates Rett syndrome phenotypes in *Mecp2*-null mice. *Nat Commun* 2016; 7: 10520.
5. Jiang S, Li C, McRae G, et al. *MeCP2* reinforces STAT3 signaling and the generation of effector CD4⁺ T cells by promoting miR-124-mediated suppression of *SOCS5*. *Sci Signal* 2014; 7:ra25.
6. Ohashi M, Korsakova E, Allen D, et al. Loss of *MECP2* leads to activation of P53 and neuronal senescence. *Stem Cell Reports* 2018; 10: 1453-63.
7. Musokhranova U, Grau C, Vergara C, et al. Mitochondrial modulation with lriglitazone as a potential treatment for Rett syndrome. *J Transl Med* 2023; 21: 756.
8. Cuddapah VA, Pillai RB, Shekar KV, et al. Methyl-CpG-binding protein 2 (*MECP2*) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome. *J Med Genet* 2014; 51: 152-8.
9. Neul JL, Lane JB, Lee H-S, et al. Developmental delay in Rett syndrome: data from the natural history study. *J Neurodev Disord* 2014; 6: 20.
10. Killian JT, Lane JB, Lee H-S, et al. Scoliosis in Rett syndrome: progression, comorbidities, and predictors. *Pediatr Neurol* 2017; 70: 20-5.
11. Tarquinio DC, Hou W, Neul JL, et al. The changing face of survival in Rett syndrome and *MECP2*-related disorders. *Pediatr Neurol* 2015; 53: 402-11.
12. Stallworth JL, Dy ME, Buchanan CB, et al. Hand stereotypies: lessons from the Rett syndrome natural history study. *Neurology* 2019; 92: e2594-603.
13. Tarquinio DC, Hou W, Berg A, et al. Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders. *Brain* 2017; 140: 306-18.
14. Tarquinio DC, Hou W, Neul JL, et al. The course of awake breathing disturbances across the lifespan in Rett syndrome. *Brain Dev* 2018; 40: 515-29.
15. Clark BC, Kopp A, Morey W, Djukic A. Serial follow-up of corrected QT interval in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2020; 62: 833-6.
16. Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, et al. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 292-8.
17. Collins BE, Neul JL. Trofinetide. Glycine-proline-glutamate (GPE) analogue, treatment of Rett syndrome, treatment of fragile X syndrome. *Drugs of the Future* 2021; 46: 29-41.
18. Neul JL, Percy AK, Benke TA, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nat Med* 2023; 29: 1468-75.
19. Suter B, Lieberman D, Benke TA, et al. Preliminary safety results from the Ph1/2 study of NGN-401, a novel regulated gene therapy for Rett syndrome. Rett Syndrome Scientific Meeting, 2024; Westminster, CO (Abstract #59).
20. Taysha Gene Therapies Announces Positive Clinical Data Across Adult and Pediatric Patients from Low Dose Cohort in Ongoing REVEAL Phase 1/2 Trials Evaluating TSHA-102 in Rett Syndrome [Internet]. Release Details. 2024. En: <https://ir.tayshagtx.com/news-releases/news-release-details/taysha-gene-therapies-announces-positive-clinical-data-across>; consultado junio 2024.