
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome de Rett: actualización diagnóstica, molecular y terapéutica.**Rett syndrome: diagnostic, molecular and therapeutic update.**

Lainet Merencio Santos,¹ Teresa Collazo Mesa.^{II}

Resumen

El síndrome de Rett es un trastorno severo del neurodesarrollo que afecta fundamentalmente a niñas. Aproximadamente el 80% de los pacientes muestran características clínicas típicas, como una regresión neurológica temprana y pérdida de habilidades cognitivas, sociales y motoras ya adquiridas. Tiene un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X y es consecuencia, mayoritariamente, de mutaciones en el gen MECP2, aunque se han descrito otros genes implicados en el desarrollo de la enfermedad. Su diagnóstico se realiza sobre la base de criterios clínicos que permiten definir una forma clásica y cuatro formas atípicas, y es confirmado mediante el estudio molecular de los genes relacionados, o por secuenciación de nueva generación. Actualmente solo se ofrece el tratamiento sintomático de la enfermedad, aunque estudios preclínicos y clínicos han conducido a la identificación de potenciales estrategias terapéuticas. En esta revisión se ofrece una actualización diagnóstica, molecular y terapéutica del SR teniendo en cuenta que es considerada la segunda causa genética más común de discapacidad intelectual grave en el sexo femenino.

Palabras clave: Síndrome de Rett, MECP2, características clínicas, diagnóstico molecular.

Abstract

Rett syndrome is a severe neurodevelopmental disorder that primarily affects girls. Approximately 80% of patients show typical clinical features as early neurological regression and loss of cognitive, social and motor skills already acquired. Has a dominant X-linked inheritance pattern and is therefore mostly, mutations in the MECP2 gene, although others genes implicated in disease development have been described. Its diagnosis is made based on clinical criteria for defining a classic form and four atypical forms, and it is confirmed by molecular study of related genes or using novel techniques of next generation sequencing. Currently, only symptomatic treatment of disease is provided, although preclinical and clinical studies have led to the identification of potential therapeutic strategies. In this review, a diagnostic, therapeutic and molecular update about SR is offered; due to it is the second most common genetic cause of severe intellectual disability in females.

Keywords: Rett syndrome, MECP2, clinical features, molecular diagnosis.

¹ Licenciada en Microbiología. Aspirante a Investigador. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba. E-mail: lainet@cngen.sld.cu.

^{II} Licenciada en Bioquímica. Doctora en Ciencias de la Salud. Investigadora Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

Introducción

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno severo del neurodesarrollo que afecta principalmente a niñas, es la segunda causa genética más común de discapacidad intelectual grave en el sexo femenino después del síndrome Down, y tiene una incidencia de 1:10000 recién nacidas vivas.¹ Fue descrito por primera vez en el año 1966 por Andreas Rett,² quien reportó en Alemania casos de niñas que habían desarrollado regresión mental en edades tempranas de vida; pero el trastorno fue mundialmente reconocido solo después de la publicación de un segundo artículo donde se definieron las características clínicas, siendo un síndrome progresivo de autismo, demencia, pérdida de la utilización de las manos y aparición de estereotipias de lavado de manos.³

Existe una forma clásica de la enfermedad, caracterizada por un período de normalidad en el desarrollo, seguido de la pérdida parcial de las habilidades manuales, el lenguaje y la motricidad y la aparición de estereotipias; y cuatro formas atípicas: regresión tardía, lenguaje conservado, epilepsia precoz y variante congénita.⁴

En 1999 Amir y colaboradores⁵ identificaron el gen MECP2 (methyl-CpG-binding-protein 2), localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq28), como responsable de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, y fue posible la confirmación molecular de numerosos pacientes con diagnóstico clínico de SR.

Hoy se conoce que la enfermedad está usualmente causada por mutaciones puntuales (aproximadamente en el 80% de los casos de SR clásico y el 40% de los casos atípicos) y deleciones o inserciones (aproximadamente del 15-18% en SR clásico y 3% en SR atípico) en dicho gen.⁶ Sin embargo, un 20% de las pacientes con SR clásico y un 60% con variantes atípicas no presentan mutaciones en este gen,⁷ por lo que ya se han caracterizado otros genes como CDKL5 y FOXP1 como responsables de la mayoría de los casos de la variante con epilepsia precoz⁸ y de la variante congénita^{9,10} respectivamente.

El diagnóstico de la enfermedad, tanto de su forma clásica como de sus variantes atípicas, está basado en criterios clínicos, sin embargo, el diagnóstico molecular permite la confirmación del diagnóstico clínico y además aporta información en cuanto al pronóstico, pues la realización de la correlación genotipo-fenotipo pudiera predecir la severidad de la enfermedad.

El objetivo propuesto consiste en brindar una actualización de los aspectos genéticos y moleculares de la enfermedad, así como de su diagnóstico clínico y molecular, tratamiento y perspectivas futuras.

Aspectos genéticos y moleculares del SR

El SR tiene un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X y es consecuencia, mayoritariamente, de mutaciones en el gen MECP2.

Actualmente se sabe que alrededor del 90% de los casos de SR son explicados por más de 800 mutaciones reportadas en el gen MECP2¹¹ que en más del 99% de los casos son mutaciones esporádicas o *de novo*. Los casos de recurrencia en algunas familias se suelen producir por mosaicismos germinales, los cuales pueden ser de origen paterno¹² o resultar de la herencia de la mutación de una madre fenotípicamente normal,¹³ que presentaría una inactivación preferencial de su cromosoma X (o locus) mutado.

Aproximadamente el 1% de los pacientes con SR son varones. Suele tratarse de niños con un cariotipo 46 XY y un mosaicismo somático para una mutación del gen MECP2, o bien presentar un síndrome de Klinefelter (47 XXY) en mosaico o no; incluso se ha descrito en la literatura algún caso de varones con cariotipo 46 XX, fenotipo SR y mutación en MECP2.¹⁴

Gen MECP2

Este gen codifica para la proteína 2 de unión a la metil-citosina-guanosina (MeCP2),¹⁵ una proteína nuclear altamente conservada¹⁶ que se expresa en todo el organismo, pero con más intensidad en cerebro.¹⁵ Contiene 3 dominios funcionales: uno de unión a CpG metilados, otro de represión de la transcripción y un dominio de señalización nuclear, el cual está relacionado con mutaciones severas de la enfermedad.¹⁷

La MeCP2 tiene función reguladora ya que se une a regiones metiladas del ADN, independientemente de la secuencia, y recluta represores y proteínas remodeladoras de la cromatina, además de ser fundamental para el mantenimiento y la modulación de las sinapsis y la complejidad de las dendritas,¹⁶ también se ha reportado su unión a regiones específicas en los intrones y esto indica que puede representar un papel fundamental en el corte y empalme del ARN mensajero.¹⁸

Otros estudios han demostrado que en ratones, la ausencia de esta proteína no afecta significativamente la estructura cerebral pero sí los procesos de maduración neuronal y sinaptogénesis al observarse alteraciones específicas en la morfología y función de las neuronas.¹⁹

Investigaciones más recientes, han obtenido evidencias del papel de esta proteína en la regulación de la expresión génica mediante la activación o

represión de la transcripción, o por su funcionamiento a nivel post-transcripcional.²⁰

La definición de las funciones y mecanismo de acción de MeCP2, sería un aspecto clave para elucidar de forma más clara, las bases moleculares del SR y facilitar el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos.

Mutaciones en el gen MECP2 y relación genotipo-fenotipo

Estudios con gran número de pacientes han demostrado que la naturaleza de la mutación en MECP2 está relacionada con la severidad de la enfermedad. Por ejemplo, se han identificado asociaciones claves entre el tipo de mutación MECP2 y el fenotipo mostrado.^{21,22}

Otros autores han reportado que p.Arg133Cys, p.Arg294X, p.Arg306Cys, mutaciones truncantes del extremo 3' y otras mutaciones puntuales tienen una menor severidad clínica tanto en pacientes con SR típico o atípico. Sin embargo, p.Arg106Trp, p.Arg168X, p.Arg255X, p.Arg270X, grandes deleciones, inserciones, deleciones y mutaciones en sitios de corte y empalme han sido asociadas con un curso más grave de la enfermedad. El tipo de mutación MECP2 es un fuerte predictor de la clínica de la enfermedad, sin embargo, la gravedad de la misma aumenta con la edad del paciente independientemente de la variante mutacional.

Adicionalmente al tipo de mutación, el fenómeno de inactivación del cromosoma X también puede contribuir a la variabilidad fenotípica observada en el síndrome de Rett,²³ sin embargo, no explica exclusivamente la heterogeneidad clínica de la enfermedad.

El estudio de las asociaciones entre el tipo de mutación y la severidad clínica de la enfermedad es un hecho de gran importancia, pues permite hacer asociaciones genotipo-fenotipo que pueden revelar una visión molecular de la función de MeCP2, además, la comprensión de esta relación entre el tipo de mutación y la gravedad clínica posibilitaría a los médicos y familiares anticipar y prepararse mejor a las necesidades de los pacientes con SR.

Otros genes implicados

Mutaciones en el gen CDKL5 se han observado en pacientes con la variante atípica del SR que se asocia con epilepsia precoz,⁸ especialmente si no se ha detectado una mutación en MECP2. El gen FOXP1 se encuentra mutado en la mayoría de los pacientes

afectados con la variante congénita del SR.²⁴

Un estudio reciente estuvo encaminado a la identificación de las causas genéticas en pacientes con SR típico o atípico que no presentaban mutaciones en los genes MECP2, CDKL5, y FOXP1 y mostró que la etiología genética de los pacientes con SR es heterogénea, pues se solapa con otros trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo, un enfoque particular de genes involucrados en la remodelación de la cromatina y la señalización del glutamato pudiera ayudar a identificar la recurrencia, y nuevos genes implicados en el desarrollo del SR, ya que estas vías estuvieron sobrerrepresentadas por los genes mutados encontrados en este estudio.²⁵

Los resultados de otra reciente investigación indican que las mutaciones en el gen JMJD1C, el cual codifica para un regulador epigenético, contribuye al desarrollo del SR y la discapacidad intelectual, ofreciendo como dato interesante que la proteína JMJD1C mutante no puede interactuar correctamente con MECP2, principal proteína implicada en el SR.²⁶

Características Clínicas

Aproximadamente el 80% de los pacientes con SR muestran características clínicas típicas como una regresión neurológica temprana, seguida por la pérdida de habilidades cognitivas, sociales y motoras adquiridas, junto con el desarrollo de un comportamiento autista.²⁷ A menudo se observa microcefalia, ausencia del habla, movimientos estereotipados de las manos y anomalías motoras como tono muscular anormal, ataxia, apraxia y con frecuencia trastornos convulsivos. También se manifiestan dificultades respiratorias como hipoventilación o hiperventilación durante la vigilia, retención de la respiración, la aerofagia, la expulsión forzada de aire y saliva, y la apnea.²⁸ Las características clínicas de la enfermedad constituyen la base para el diagnóstico clínico (Tabla 1).

Se han descrito para la forma clásica de la enfermedad cuatro estadios clínicos,²⁸ lo cuales resultan útiles, debido a que son la expresión fenotípica más frecuente.

El estadio I (estancamiento) se manifiesta entre los 6 meses y 1,5 años de edad y se caracteriza por un estancamiento en el desarrollo del paciente, el cual incluye, desaceleración del crecimiento de la cabeza, reducción de la comunicación y el contacto visual y disminución del interés por el juego.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico del SR²⁹

Considere el diagnóstico del SR cuando es observada una desaceleración postnatal del crecimiento de la cabeza

Requeridos para la forma clásica/típica del SR

Un período de regresión, seguido por la recuperación o estabilización

- 1- Se requieren todos los criterios principales y de exclusión.
- 2- No son requeridos criterios de soporte, aunque muchas veces se presentan en el SR clásico.

Requeridos para la forma atípica/variante del SR

- 1- Un período de regresión, seguido por la recuperación o estabilización
2. Al menos 2 de los 4 criterios principales
3. 5 de los 11 criterios de soporte

Criterios principales

- 1- Pérdida parcial o total de las habilidades manuales
- 2- Pérdida parcial o total del lenguaje verbal
- 3- Alteraciones en la marcha: dispraxia o apraxia.
- 4- Estereotipias manuales (aleteo, lavado, palmadas, retorcer manos, mano-boca, rascado)

Criterios de exclusión para la forma clásica/típica del SR

- 1- Lesión cerebral secundaria a un trauma (peri o postnatal), enfermedad neurometabólica o infección severa que causa problemas neurológicos.
- 2- Desarrollo psicomotor muy anormal en los primeros 6 meses de vida.

Criterios de soporte para SR atípico

- 1- Alteraciones de la respiración en vigilia
- 2- Bruxismo en vigilia
- 3- Alteración del patrón de sueño
- 4- Tono muscular anormal
- 5- Trastornos de la vascularización periférica
- 6- Escoliosis/cifosis
- 7- Retraso del crecimiento
- 8- Manos y pies pequeños y fríos
- 9- Ataques de risa o gritos fuera de contexto
- 10- Disminución de la sensibilidad al dolor
- 11- Comunicación ocular intensa, o mejoría del contacto visual durante la evolución

El estadio II (regresión rápida del desarrollo) inicia entre 1 y 4 años de edad y se caracteriza por la regresión rápida y específica de las habilidades adquiridas (motoras, del lenguaje), además de alteraciones respiratorias y convulsiones en un 15% de los casos. En el tercer estadio (período pseudoestacionario) las estereotipias de las manos se convierten en el sello distintivo del trastorno, la regresión motora progresa al igual que las irregularidades respiratorias, aunque

se mantiene el contacto visual. El estadio IV (deterioro motor tardío) comienza cuando el enfermo que camina pierde esta habilidad y se hace dependiente de la silla de ruedas, ocurre un deterioro neurológico, pérdida de masa muscular y deformación de las extremidades distales.

La evaluación de las capacidades del enfermo en diferentes actividades diarias posibilitaría monitorear la progresión de la enfermedad. Debido a la dificultad del diagnóstico precoz y el paso rápido a través de los estadios I y II,³⁰ es difícil recoger datos en las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo, estadios posteriores (III y IV) que persisten durante varios años sí permiten un mejor estudio.

Con respecto a esto, estudios recientes han demostrado que a pesar de que las personas con estadio III tienen mejores capacidades funcionales en comparación con la etapa IV, la movilidad, el autocuidado, y la función social son funciones que se encuentran muy afectadas, lo que conduce a una gran dependencia funcional y a la necesidad de ayuda en las actividades básicas de la vida diaria de los pacientes con SR.³¹

También se ha comprobado un menor comportamiento social y emocional en los niños durante el estadio II del SR comparado con estadios posteriores, además de la observación de comportamientos no apropiados como la risa cuando sucede algo triste³², lo cual podría estar relacionado con la inmadurez del tronco cerebral de los individuos con SR. Estudios previos han observado alteraciones en la función autonómica del tronco cerebral^{33,34} y se ha descrito además la activación anormal espontánea y muy frecuente del tronco cerebral en pacientes con SR.³⁵

Existen pacientes que no cumplen todos los criterios principales, pero se comportan en muchos aspectos como quienes presentan una forma clásica. Estas formas atípicas pueden presentar una expresión clínica más grave (forma congénita y forma con epilepsia precoz) o más leve (forma con lenguaje conservado y forma de regresión tardía).³⁶

En 2008 se describieron las primeras pacientes con la variante atípica de forma congénita con mutación en el gen FOXP1²⁴ y recientemente fue reportado un caso de una paciente diagnosticada con SR atípico, que tenía una novedosa mutación en este gen.³⁷

Mutaciones en el gen CDKL5 se han observado en pacientes con encefalopatía epiléptica y en paciente con la variante de epilepsia precoz del SR y recientemente fue descrita una nueva mutación en este gen en un paciente japonés con SR atípico.³⁸

Las variantes más leves: forma con lenguaje conservado y forma de regresión tardía son consecuencia, mayoritariamente, de mutaciones en el gen MECP2.³⁹

Diagnóstico

El diagnóstico clínico del SR está basado en los criterios clínicos establecidos por Hagberg y colaboradores,⁴⁰ posteriormente actualizados por el propio autor y otros investigadores⁴¹ y revisados por Neul y colaboradores²⁹ y que fueron expuestos en la tabla 1.

Diagnóstico molecular

El estudio molecular permite confirmar o reorientar el diagnóstico clínico y a su vez puede brindar información sobre el pronóstico del paciente. Investigaciones recientes proponen, que una vez que han sido descartadas las mutaciones en los genes MECP2, CDKL5 y FOXG1, mediante técnicas de secuenciación directa de estos genes y la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA, por sus siglas en inglés), la secuenciación de exoma completo (WES, por sus siglas en inglés) emerge como una estrategia muy útil para la clasificación más precisa de estos pacientes, incluso, pudiera modificar la primera orientación diagnóstica hacia otros trastornos del neurodesarrollo o permitir identificar nuevos genes implicados en la aparición de características del SR.¹¹

Otras investigaciones reportan, que una vez estudiados MECP2, CDKL5 y FOXG1 mediante secuenciación y no haber encontrado mutaciones o cambios que expliquen la sintomatología, el análisis molecular incluye además la combinación de un arreglo de hibridación genómica comparativa (aCGH, por sus siglas en inglés) seguido de WES, siempre que el perfil de aCGH resultara normal o no concluyente.⁴² Como hemos visto, la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) ha emergido como una poderosa herramienta para el estudio de muchas enfermedades genéticas.⁴³ Su utilización ha posibilitado la secuenciación de exomas y genomas completos, permitiendo la identificación de nuevas variantes génicas en enfermedades conocidas. Además, esta novedosa herramienta ha permitido la identificación de nuevos genes en trastornos genéticos complejos como el SR,⁴⁴ por ejemplo, en 2014, la WES dio a conocer una variación en el gen receptor delta del ácido gamma-aminobutírico (GABRD) en una paciente de 12 años diagnosticada con un cuadro clínico similar al del SR.⁴⁵

Por otra parte, el uso de pruebas genéticas también ayuda a confirmar o establecer el diagnóstico en muchos casos. Con este objetivo se ha desarrollado un material de referencia de DNA genómico para la

realización de estudios genéticos para el SR.⁶

Tratamiento y perspectivas futuras

Hasta el momento no existe un tratamiento curativo para el SR, sólo puede ofrecerse un tratamiento sintomático que mejore algunas de las manifestaciones clínicas asociadas con la enfermedad.³⁶

En los últimos años, los estudios de MeCP2 y las consecuencias de su pérdida de función han conducido a la identificación de potenciales estrategias terapéuticas,⁴⁶⁻⁴⁸ unas basadas en técnicas de genética molecular que tienen como blanco al gen MECP2, como por ejemplo, la terapia de reemplazo del gen o la proteína y la reactivación de la copia salvaje del cromosoma X inactivo; y otras, que desde el punto de vista farmacológico, están dirigidas a restablecer el equilibrio sináptico excitatorio-inhibitorio de circuitos neuronales específicos, incluyendo además, medicamentos que ahora están en ensayos clínicos en pacientes con SR.

Estudios preclínicos con potenciales agentes terapéuticos para el SR, han dado una evidencia convincente de que vías de señalización descendentes a MeCP2 pueden ser blancos efectivos para mejorar los síntomas específicos de la enfermedad. Estas vías incluyen los sistemas de neurotransmisores y neuromoduladores clásicos, otras que involucran la biosíntesis del colesterol y la función mitocondrial⁴⁹, así como señales de factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés). Con respecto a este último, ya ha sido reportado el primer estudio clínico que ofrece una evidencia preliminar significativa para el uso del IGF-1 en el tratamiento del SR y otros trastornos del espectro autista.⁴⁹

Junto al avance de la ciencia, novedosas oportunidades están emergiendo para el descubrimiento y desarrollo de nuevas terapias para el SR, encaminadas todas a mejorar y/o extender la calidad de vida de las personas que padecen esta compleja enfermedad genética.

Conclusiones

El esfuerzo mundial de médicos, investigadores, enfermos y familiares, junto con la comprensión de biología básica de MeCP2 y los avances en las técnicas de biología molecular, ha permitido la llegada de un momento prometedor para tratamientos eficaces para el SR en un futuro próximo, pues los estudios preclínicos generan prometedores resultados y los estudios clínicos ya han ofrecido informaciones preliminares para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, no debemos dejar de reconocer que el

manejo terapéutico de individuos con trastornos del neurodesarrollo como el SR, es complejo y requiere la revisión de todos los síntomas que se relacionan con cada trastorno en específico. De ahí que resulte de vital importancia un adecuado asesoramiento genético que contribuya a extender y mejorar la calidad de vida de los enfermos.

Referencias bibliográficas

1. Fehr S, Bebbington A, Nassar N, Downs J, Ronen GM, de Klerk N, et al. Trends in the diagnosis of Rett Syndrome in Australia. *Pediatr Res.* 2011; 70: 313–9.
2. Rett A. Ueber ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammoniamie in Kindesalter. *Wien Med Wschr.* 1966; 116: 723-38
3. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol.* 1983; 14: 471-9.
4. Roche-Martínez A, Gorotina E, Armstrong-Morón J, Sanz-Capdevilla O, Pineda M. FOXP1, un nuevo gen responsable de la forma congénita del Síndrome de Rett. *Rev Neurol.* 2011; 52: 597-602.
5. Amir RE, Van der Veyber IB, Wan M, Tran CQ, Franke 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.
6. Lisa V. Kalman, Jack C. Tarleton, Alan K. Percy, Swaroop Aradhya, Sherri Bale, Shannon D. Barker, et al. Development of a Genomic DNA Reference Material Panel for Rett Syndrome (MECP2-Related Disorders) Genetic Testing. *J Mol Diagn.* 2014; 16: 273-9.
7. Jacob FD, Ramaswamy V, Andersen J, Bolduc FV. Atypical Rett syndrome with selective FOXP1 deletion detected by comparative genomic hybridization: Case report and review of literature. *Eur J Hum Gen.* 2009; 17: 1577-81.
8. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OLD, Archer H, et al. Mutations of CDKL5 cause of severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Ann J Hum Genet.* 2004; 75: 1079-93.
9. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Girard B, Van Esch H, De Ravel T, Boddaert N, et al. Revisiting the phenotype associated with FOXP1 mutations: Two novel cases of congenital Rett variant. *Neurogenetics.* 2010; 11: 241-9.
10. Le Guen TN, Bahi-Buisson N, Nectoux J, Boddaert N, Fichou Y, Diebold B, et al. A FOXP1 mutation in a boy with congenital variant of Rett syndrome. *Neurogenetics.* 2011; 12: 1-8.
11. Lucariello M, Vidal E, Vidal S, Saez M, Roa L, Huertas D, et al. Whole exome sequencing of Rett syndrome like patients reveals the mutational diversity of the clinical phenotype. *Hum Genet.* 2016; 135: 1343-54
12. Gill H, Cheadle JP, Maynard J, Fleming N, Whatley S, Cranston T, et al. Mutation analysis in the MECP2 gene and genetic counselling for Rett syndrome. *J Med Genet.* 2003; 40: 380-4.
13. Villard L, Levy N, Xiang F, Kpebe A, Labelle V, Chevillard C, et al. Segregation of a totally skewed pattern of X chromosome inactivation in four familial cases of Rett syndrome without MECP2 mutation: implications for the disease. *J Med Genet.* 2001; 38: 435-42.
14. Gonzales ML, LaSalle JM. The Role of MeCP2 in Brain Development and Neurodevelopmental Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2010; 12: 127-34.
15. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Numero MIM: [300005]: [Internet] 2015 [15 Agosto 2016]: Disponible en: <http://omim.org/entry/300005>
16. Gos M. Epigenetic mechanisms of gene expression regulation in neurological diseases. *Acta Neurobiol Exp.* 2013; 73: 19-37.
17. Cuddapah VA, Pillai RB, Shekar KV, Lane JB, Motil KJ, Skinner SA, 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.
18. Bassani S, Zapata J, Gerosa L, Moretto E, Murru L, Passafaro M. The neurobiology of X-linked intellectual disability. *The Neuroscientist.* 2013; 19: 541–52.
19. Stuss DP, Boyd JD, Levin DB, Delaney KR. MeCP2 mutations results in compartment-specific reductions in dendritic branching and spine density in layer 5 motor cortical neurons of YFP-H mice. *PLoS One.* 2014; 7: e31896.
20. Matthew JL, Bird A. Rett syndrome: a complex disorder with simple roots. *Nat Rev Genet.* 2015; 16: 261-75
21. Halbach NS, Smeets EE, van den Braak N, van Roozendaal KE, Blok RM, Schrandt-Stumpel CT, et al. Genotype-phenotype relationships as prognosticators in Rett syndrome should be handled with care in clinical practice. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A (2): 340–50.
22. Tarquinio DC, Motil KJ, Hou W, Lee HS, Glaze DG, Skinner SA, et al. Growth failure and outcome in Rett syndrome: specific growth references. *Neurology.* 2012; 79: 1653–61.
23. Archer H, Evans J, Leonard H, Colvin L, Ravine D, Christodoulou J, et al. Correlation between clinical severity in

- patients with Rett syndrome with a p.R168X or p. T158M MECP2 mutation, and the direction and degree of skewing of X-chromosome inactivation. *J Med Genet.* 2007; 44: 148–52.
24. Ariani F, Hayek G, Rondinella D, Artuso R, Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, et al. FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008; 83: 89-93.
 25. Sajan SA, Jhangiani SN, Muzny DM, Gibbs RA, Lupski J R, Glaze DG, et al. Enrichment of mutations in chromatin regulators in people with Rett syndrome lacking mutations in MECP2. *Genet Med.* 2017; 19: 13–19.
 26. Sáez MA, Fernández-Rodríguez J, Moutinho C, Sanchez-Mut J, Gomez A, Vidal E, et al. Mutations in JMJD1C are involved in Rett syndrome and intellectual disability. *Genet Med.* 2016; 18: 378-85.
 27. B. Hagberg. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002; 8: 61–5.
 28. Smeets EEJ, Pelc K, Dan B. Rett Syndrome. *Mol Syndromol.* 2011; 2: 113–27.
 29. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol.* 2010; 68: 944-50.
 30. Temudo T, Santos M, Ramos E, Dias K, Vieira JP, Moreira A, et al. Rett syndrome with and without detected MECP2 mutations: an attempt to redefine phenotypes. *Brain Dev.* 2011; 33(1): 69–76.
 31. Monteiro CBM, Savelsbergh JP G, Smorenburg RP A, Graciani Z, Torriani-Pasin C, de Abreu LC, et al. Quantification of functional abilities in Rett syndrome: a comparison between stages III and IV. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014; 10: 1213–22.
 32. Munde V, Vlaskamp C, ter Haar A. Social-emotional instability in individuals with Rett syndrome: parents' experiences with second stage behaviour. *J Intellect Disabil Res.* 2016; 60(1): 43–53.
 33. Smeets EEJ, Pelc K, Dan B. Rett Syndrome. *Mol Syndromol.* 2012; 2(3-5): 113-27.
 34. Steinbusch H, Voncken JW, Kenis G, Rutten BPF, Curfs LMG. Moving from the forebrain to the brainstem. Third European Rett Syndrome Conference, Maastricht, The Netherlands. [Internet] 2013 [17 Agosto 2016]; Disponible en: <http://www.rettaustralia.com/wp-content/uploads/2014/02/European-Rett-Syndrome-Conference-Oct-2013.pdf>
 35. Bergström-Isacsson M, Lagerkvist B, Holck U, Gold C. How facial expressions in a Rett syndrome population are recognised and interpreted by those around them as conveying emotions. *Res Dev Disabil.* 2013; 34: 788–94.
 36. Martínez AR. Síndrome de rett: nuevos genes y relación genotipo-fenotipo. Tesis presentada para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía. Barcelona. [Internet] 2013 [17 Agosto 2016]. Disponible en: <https://bibliosjd.files.wordpress.com/2015/02/anarochemartinez.pdf>
 37. Byun CK, Lee JS, Lim BC, Kim KJ, Hwang YS, Chae JH. FOXP1 Mutation is a Low-Incidence Genetic Cause in Atypical Rett Syndrome. *Child Neurol Open.* 2015; 1-5.
 38. Christianto A, Katayama S, Kameshita I, Inazu T. A novel CDKL5 mutation in a Japanese patient with atypical Rett syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2016; 459: 132–6.
 39. Roche-Martínez A, Gorotina E, Armstrong-Morón J, Sanz-Capdevilla O, Pineda M. FOXP1, un nuevo gen responsable de la forma congénita del Síndrome de Rett. *Rev Neurol.* 2011; 52: 597-602.
 40. Hagberg B, Goutières F, Hanefeld F, Rett A, Wilson J. Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain Dev.* 1985; 7(3): 372–3.
 41. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. *Eur J Pediatr Neurol.* 2002; 6(5): 293–7.
 42. Lopes F, Barbosa M, Ameer A, Soares G, de Sá J, Dias AI, et al. Identification of novel genetic causes of Rett syndrome-like phenotypes. *J Med Genet.* 2016; 53(3): 190–9.
 43. Zhu X, Petrovski S, Xie P, Ruzzo EK, Lu YF, McSweeney KM, et al. Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic disorders: interpreting 119 trios. *Genet Med.* 2015;17(10): 774–81
 44. Gold WA, Christodoulou J. The utility of next-generation sequencing in gene discovery for mutation-negative patients with Rett syndrome. *Front. Cell. Neurosci.* 2015; 9: 266.
 45. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, et al. Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin. Genet.* 2015; 88(3): 288-92
 46. Gadalla KK, Bailey ME, Cobb SR. MeCP2 and Rett syndrome: reversibility and potential avenues for therapy. *Biochem. J.* 2011; 439(1): 1–14.
 47. Lombardi LM, Baker SA, Zoghbi HY. MECP2 disorders: from the clinic to mice and back. *J. Clin. Invest.* 2015; 125(8): 2914-23.
 48. Pozzo-Miller L, Pati S, Percy KA. Rett Syndrome: reaching for clinical trials. *Neurotherapeutics.* 2015; 12(3): 631–40.
 49. Pini G, Congiu L, Benincasa A, Dimarco P, Bigoni S, Dyer A. H, et al. Illness severity, social and cognitive ability, and EEG analysis of ten patients with Rett Syndrome treated with mecasermin (recombinant human IGF-1). *Autism Res. Treat.* 2016; Vol. 2016:5073078.