



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ACTUALIDAD

Bases moleculares del síndrome de Rett, una mirada actual



Gretta Pantaleón F.^a y Tamara Juvier R.^{b,*}

^a Departamento de Genética Molecular, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

^b Instituto de Neurología y Neurocirugía Prof. Rafael Estrada, La Habana, Cuba

Recibido el 4 de mayo de 2013; aceptado el 9 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 1 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Rett;
MECP2;
CDKL5;
FOXP1;
Trastorno del
neurodesarrollo;
Epilepsia precoz

Resumen El síndrome de Rett (SR) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta casi exclusivamente a niñas y cursa secundariamente con autismo. Es poco frecuente y consta de 5 formas clínicas, una clásica y el resto atípicas que comprometen de manera general la habilidad manual, el lenguaje y la motricidad amplia unida a la aparición de estereotipias y epilepsia precoz. Con el objetivo de actualizar la información sobre SR, se aplicaron los descriptores de búsqueda Síndrome de Rett, genes y «Síndrome de Rett», «Rett Syndrome gene», «Rett Syndrome», «Rett Syndrome gene therapy» y «Rett Syndrome review». Se investigó en los archivos digitales PubMed, Hinari, SCIELO y Medline, y se consultaron los sitios web OMIM, ORPHANET, GeneMap, Genetests, Proteins y Gene, entre otros. Entre 1.348 artículos se seleccionaron 42, los cuales reportan 3 genes causantes del síndrome: *MECP2*, *CDKL5* y *FOXP1*. El gen *MECP2* está mutado en el 80% de los pacientes con SR clásico así como en el 40% de los afectados con alguna de sus formas atípicas. El SR con epilepsia precoz y la variante congénita se deben fundamentalmente a variaciones en los genes *CDKL5* y *FOXP1* respectivamente.

Conclusiones: El diagnóstico del SR se basa en criterios clínicos, sin embargo, los avances en la biología molecular y en la genética en particular han abierto el abanico de posibilidades diagnósticas a las diferentes formas clínicas que antes quedaban sin clasificar, a la vez que el análisis molecular permite confirmar el criterio clínico y aportar información en cuanto al pronóstico del paciente.

© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Chilena de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: juvier@infomed.sld.cu (T. Juvier R.).

KEYWORDS

Rett syndrome;
MECP2;
CDKL5;
FOXP1;
 Neurodevelopmental
 disorder;
 Early epilepsy

Molecular basis of Rett syndrome: A current look

Abstract Rett syndrome (RS) is a neurodevelopmental disorder that exclusively affects girls, and occurs along with autism. It is very uncommon, and has five distinct forms, one classic and the others atypical, which generally compromise manual skills, language, and mobility, and widely associated with the appearance of stereotypy and early epilepsy. With the aim of updating the information about RS, a search was performed in the computer data bases of PubMed, Hinari, SCIELO and Medline, as well as consulting other web sites including OMIM, ORPHANET, GeneMap, Genetests, Proteins and Gene, using the descriptors "Síndrome de Rett", "genes y Síndrome de Rett", "Rett Syndrome gene", "Rett Syndrome", "Rett Syndrome gene therapy", and "Rett Syndrome review". Of the 1,348 articles found, 42 articles were selected, which reported 3 genes causing the syndrome: *MECP2*, *CDKL5* and *FOXP1*. The *MECP2* gene is mutated in 80% of patients with classic RS, as well as in 40% of those affected by any of its atypical forms. RS with early epilepsy and the congenital variant are mainly due to variations in the *CDKL5* and *FOXP1* genes, respectively.

Conclusions: The diagnosis of RS is based on clinical criteria. However, the advances in molecular biology and genetics have opened a wide range of possibilities for diagnosing the different clinical forms that could not be classified before. Molecular analysis can help confirm the clinical criteria and provided information as regards the prognosis of the patient.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Chilena de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de Rett (SR), descrito en 1966 por Andreas Rett¹ y definido clínicamente por Bengt Hagberg en 1983², es un trastorno del neurodesarrollo que afecta casi exclusivamente a niñas y cursa secundariamente con autismo. Su prevalencia no es bien conocida, pero se estima entre 0,5 y 1 de cada 10.000 recién nacidos³. Existe una *forma clásica* caracterizada por un período de normalidad seguido de pérdida parcial de la habilidad manual, el lenguaje y la motricidad amplia y aparición de estereotipias, y 4 formas atípicas: *regresión tardía*, *lenguaje conservado*, *epilepsia precoz* y *variante congénita*³.

Tras la identificación del gen *MECP2* en 1999 por Amir et al.⁴ fue posible la confirmación molecular de un gran número de pacientes con diagnóstico clínico de SR. Sin embargo, un 20% de las pacientes con *SR clásico* y un 60% con variantes atípicas^{5,6} no presentan mutaciones en este gen. La caracterización en 2005 del gen *CDKL5*, responsable de la mayoría de los casos con *epilepsia precoz* de este síndrome⁵, ha permitido el diagnóstico genético en un 3-10% de las pacientes sin diagnóstico molecular previo. Desde 2008, un nuevo gen, el *FOXP1*, se perfiló como responsable de la *variante congénita del SR*^{5,7-10}.

El diagnóstico de SR, tanto en su forma clásica como en sus variantes atípicas, se basa en los criterios clínicos, pero el diagnóstico molecular permite confirmar el mismo y aportar información en cuanto al pronóstico. La colaboración entre clínicos y genetistas facilitará la definición de un fenotipo característico de las distintas mutaciones³. Los criterios de exclusión incluyen otros síndromes que causen disfunción neurológica o retraso del desarrollo psicomotor en los primeros 6 meses de vida aunque también hay que tener presente las diferencias fenotípicas que presentan

las variantes atípicas del SR¹¹. Con el objetivo de resumir el estado actual del conocimiento acerca de las bases moleculares de este síndrome se realizó la presente revisión.

Metodología

Se realizó una búsqueda sobre el estado actual del SR, con especial énfasis en las bases genéticas del mismo. Se consultó bibliografías de alto impacto y reciente publicación. Se hicieron búsquedas a través de PubMed, Hinari, SCIELO, Medline y se consultaron páginas dedicadas a estos temas como OMIM, ORPHANET, GeneMap, Genetests, Proteins, y Gene, entre otros.

Los descriptores de búsqueda principales fueron: Síndrome de Rett, genes y Síndrome de Rett, Rett Syndrome gene, Rett Syndrome, Rett Syndrome gene therapy y Rett Syndrome review. Fueron encontrados 1.348 artículos relacionados con los descriptores utilizados; se restringió la búsqueda a los últimos 5 años lo cual redujo el número de artículos. Finalmente se tomaron aquellos reportes con aspectos novedosos sobre los diferentes genes y las proteínas involucradas, sus mutaciones y consideraciones sobre eventuales tratamientos como la terapia génica. De ellos se seleccionaron 42 publicados del 2010 al 2013.

Otros descriptores de búsqueda fueron los genes involucrados específicamente (*MECP2*, *CDKL5*, *FOXP1*) consultados principalmente en los sitios OMIM, ORPHANET, GeneMap, Genetests, Gene y RettBASE: IRSF *MECP2* Variation Database de la International Rett Syndrome Foundation. Estas últimas consultadas para la caracterización de los genes, sus principales mutaciones y las proteínas con sus características.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4175895>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4175895>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)