

**ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ  
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ****Σύνδρομο Rett  
Περιγραφή περίπτωσης**

**Θ. Παπάζογλου<sup>1</sup>**  
**Σ. Ψώνη<sup>2</sup>**  
**Ε. Φρυσίρα<sup>2</sup>**  
**Α. Ξαϊδάρα<sup>1</sup>**  
**Ε. Καναβάκης<sup>2</sup>**  
**Σ. Γιουρούκος<sup>1</sup>**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Το σύνδρομο Rett είναι μια σοβαρή και προοδευτική νευροαναπτυξιακή διαταραχή που εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε νέα κορίτσια. Είναι κατά κανόνα σποραδικό νόσημα, οφειλόμενο σε de novo μεταλλάξεις του γονιδίου της μεθυλ-CpG-δεσμευτικής πρωτεΐνης 2 (MeCP2), οι οποίες ανευρίσκονται στο 85% περίπου των περιπτώσεων. Το σύνδρομο Rett χαρακτηρίζεται από ένα συγκεκριμένο αναπτυξιακό χρονοδιάγραμμα. Η διάγνωση του συνδρόμου τίθεται με βάση καθιερωμένα διαγνωστικά κριτήρια και επιβεβαιώνεται με την ανεύρεση της μοριακής διαταραχής. Η περίπτωση μας αφορά σε θήλυ βρέφος 10 μηνών, που εισήχθη στην κλινική μας για έλεγχο καθυστέρησης της κινητικής εξέλιξης. Η μικρή γεννήθηκε και μεγάλωνε φυσιολογικά μέχρι τον 7<sup>ο</sup> μήνα. Από τότε, παρουσίασε καθυστέρηση στην κινητική εξέλιξη, υποτονία κορμού, υπertonία άκρων και δυστονία, ενώ η περίμετρος κεφαλής ήταν στην 3<sup>η</sup> Ε.Θ. Τόσο η κατά συστήματα εξέταση, όσο και ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος δεν έδειξαν κάτι το άξιο λόγου, εκτός από τη μικροκεφαλία και την περιγραφείσα νευρολογική συνδρομή. Επανεκτιμήσαμε το παιδί σε ηλικία 15 μηνών. Σωματομετρικά, η περίμετρος κεφαλής παρέμενε στάσιμη, δηλαδή ήταν πλέον κάτω από την 3<sup>η</sup> Ε.Θ. Το αναπτυξιακό επίπεδο ήταν 6 μηνών, ενώ στην κλινική εικόνα είχαν προστεθεί στερεότυπες και άσκοπες κινήσεις των χεριών. Το παιδί μας πληρούσε τα κριτήρια διάγνωσης του κλασικού συνδρόμου Rett (υποχρεωτικά, βοηθητικά και κριτήρια αποκλεισμού), ενώ η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με μοριακό έλεγχο, ο οποίος έδειξε στο εξόνιο 4 του υπεύθυνου γονιδίου MeCP2, που εδράζεται στο μακρύ σκέλος του Χ χρωμοσώματος, στη θέση 28, τη μετάλλαξη R168X. Μοριακός έλεγχος έγινε και στη μητέρα της ασθενούς, που δεν απέκαλυψε τη μετάλλαξη. **(Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2007, 54(3):266-273)**

<sup>1</sup>Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

<sup>2</sup>Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών

Παρουσιάστηκε στη 39<sup>η</sup> Θεραπευτική Ενημέρωση

Υποβλήθηκε: 16/2/07

**Λέξεις ευρητηριασμού:** σύνδρομο Rett, νευροαναπτυξιακή διαταραχή, στερεοτυπίες, γονίδιο της μεθυλ-CpG-δεσμευτικής πρωτεΐνης 2 (MeCP2).

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Το σύνδρομο Rett είναι μια σοβαρή και προοδευτική νευροαναπτυξι-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΛΑΣΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ RETT<sup>5</sup>**

- Υποχρεωτικά
- Βοηθητικά
- Κριτήρια αποκλεισμού

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ<sup>5</sup>**

- Φυσιολογικό προ- & περιγεννητικό ιστορικό
- Ψυχοκινητική ανάπτυξη κατά κανόνα φυσιολογικούς πρώτους 6 μήνες
- Φυσιολογική περίμετρος κεφαλής στη γέννηση
- Επιβράδυνση του ρυθμού αύξησης περιμέτρου κεφαλής
- Απώλεια σκόπιμων δεξιοτήτων χεριών (6 μηνών-2½ετών)
- Στερεότυπες κινήσεις χεριών
- Εξελισσόμενη κοινωνική απόσυρση, δυσλειτουργία επικοινωνίας, απώλεια επίκτητης ομιλίας, γνωστική αδυναμία)
- Αδύνατη ή επιδεινούμενη κινητικότητα

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ<sup>5</sup>**

- Διαταραχές αναπνοής κατά την εγρήγορση
- Τριγμός οδόντων
- Διαταραχές ύπνου από την πρώιμη παιδική ηλικία
- Μυϊκή αδυναμία και δυστονία
- Περιφερικές αγγειοκινητικές διαταραχές
- Προοδευτική σκολίωση ή κύφωση
- Καθυστέρηση αύξησης
- Υποτροφικά, μικρά & κρύα πόδια ή/και χέρια

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ<sup>5</sup>**

- Οργανομεγαλία ή άλλα ευρήματα συμβατά με νοσήματα εναπόθεσης
- Αμφιβλοπρωειδοπάθεια, καταρράκτης, οπτική ατροφία
- Ιστορικό περιγεννητικής ή μετά τη γέννηση εγκεφαλικής βλάβης
- Διαγνωσμένο μεταβολικό νόσημα
- Νευροεκφυλιστικό νόσημα
- Επίκτητη νευρολογική διαταραχή οφειλόμενη σε σοβαρή λοίμωξη ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση

ακή διαταραχή, που εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε νέα κορίτσια<sup>1,2</sup>.

Ο Ανδρέας Rett, ένας Αυστριακός παθολόγος, περιέγραψε αρχικά το σύνδρομο Rett το 1966, όταν παρατήρησε δύο κορίτσια με μια παρόμοια ανωμαλία στην αίθουσα αναμονής του ιατρείου του<sup>3</sup>. Ο όρος ήταν γενικά παραγνωρισμένος μέχρι που ο Hagberg και άλλοι (1983) περιέγραψαν μια σειρά 35 ευρωπαϊκών κοριτσιών με παρόμοιες διαταραχές, τις οποίες και ονόμασε σύνδρομο Rett<sup>3,4</sup>.

Επόμενες έρευνες αναφέρουν την επίπτωση του συνδρόμου Rett να κυμαίνεται από 1:10.000 έως 1:22.000<sup>5</sup>.

Το σύνδρομο Rett μπορεί να είναι η δεύτερη πιο κοινή αιτία σοβαρής αναπτυξιακής καθυστέρησης στα κορίτσια μετά το σύνδρομο Down<sup>2,3</sup>. Είναι κατά κανόνα σποραδικό νόσημα, οφειλόμενο σε de novo μεταλλάξεις του γονιδίου MeCP2, οι οποίες ανευρίσκονται στο 85% περίπου των περιπτώσεων<sup>6,7,8</sup>. Στις οικογενείς περιπτώσεις κληρονομείται με φυλοσύνδετο, επικρατούντα χαρακτήρα<sup>6</sup>.

Το κλασικό σύνδρομο Rett είναι μια κλινική διάγνωση βασισμένη σε καθορισμένα κριτήρια<sup>5</sup>. Το κορίτσι με το σύνδρομο Rett γεννιέται μετά από κανονική εγκυμοσύνη και ανεπίπλεκτο τοκετό και έχει φυσιολογική ανάπτυξη καθ' όλη τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της ζωής. Το μέγεθος κεφαλής είναι κανονικό κατά τη γέννηση, αλλά μετά από τους 2 έως 4 μήνες ζωής εμφανίζεται επιβράδυνση της αύξησης της περιμέτρου της κεφαλής, με τελική συνέπεια επίκτητη μικροκεφαλία. Η αντικατάσταση της σκόπιμης χρήσης των χεριών από στερεότυπες κινήσεις εμφανίζεται μετά από 6 μήνες ζωής. Οι στερεοτυπίες των χεριών εμφανίζονται ως περιστροφική κίνηση των χεριών περί τη μέση γραμμή, ρυθμικό χτύπημα των χεριών και τοποθέτησή τους στο στόμα. Αυτιστικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα, όπως η κοινωνική απόσυρση και το αδύναμο λεξιλόγιο σημειώνονται. Η χαρακτηριστική κινητική μειονεξία οδηγεί τον ασθενή σε πλήρη ακινητοποίηση.

Το σύνδρομο Rett χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένο αναπτυξιακό χρονοδιάγραμμα, με τη διάγνωση του συνδρόμου να τίθεται με βάση καθιερωμένα κλινικά

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ RETT**

- Άτυπο (τουλάχιστον 3 από τα υποχρεωτικά και 5 από τα βοηθητικά κριτήρια)
- Εκτρωτική μορφή (forme fruste)
- Παλινδρόμηση στην όψιμη παιδική ηλικία
- Συγγενές
- Οικογενές
- Παραλλαγή με διατήρηση του λόγου (PSV)
- Σύνδρομο Rett στα άρρενα (47XXY, μωσαϊκισμός)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΙΝΔΙΚΗΣ ΚΑΝΝΑΒΗΣ ΣΤΟ ΒΡΕΦΟΣ**

Αυξημένος κίνδυνος για:

- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες (θραύσματα, μεταθέσεις)
- Συγγενείς ανωμαλίες (ελλείμματα κάτω άκρων)
- Παιδικό καρκίνο
- Κεχρωσμένο αμνιακό υγρό
- Ανώμαλο τοκετό
- Πρόωρη αποκόλληση πλακούντα
- Πρόωρο τοκετό
- Χαμηλό βάρος γέννησης

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

- SGOT: 44U/l, SGPT: 23U/l, γGT: 8U/l, NH<sub>3</sub>: 51μg/dl
- Αμινόγραμμα αίματος - ούρων: φυσιολογικά
- Σακχαρόγραμμα αίματος - ούρων: φυσιολογικά
- Οργανικά οξέα ούρων: αρνητικά
- Λυσοσωμιακά ένζυμα: φυσιολογικά
- Γαλακτικό οξύ: φυσιολογικό
- U/S κοιλίας: φυσιολογικός
- MRI εγκεφάλου: φυσιολογική
- Μοριακός έλεγχος: αρνητικός για μεταλλάξεις του συνδρόμου Angelman & Prader Willi

διαγνωστικά κριτήρια, τα οποία έχουν προταθεί<sup>3,5,9</sup> για να διευκρινίσουν τις προηγούμενες ασάφειες στην ερμηνεία των κλινικών χαρακτηριστικών γνωρισμάτων<sup>5</sup> (πίνακες 1,2,3,4).

Κλινικές παραλλαγές του συνδρόμου Rett που δεν

πληρούν πλήρως τα αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια επίσης περιγράφονται (πίνακας 5)<sup>5</sup>. Η τραγικότερη παραλλαγή του συνδρόμου είναι η εκτρωτική μορφή (forme fruste), δεδομένου του ότι εμφανίζεται σε μεγάλο παιδί, έως τότε καθ' όλα υγιές. Άλλες παραλλαγές είναι η παλινδρόμηση κατά την όψιμη παιδική ηλικία, σε ένα παιδί με έως τότε ψυχοκινητική καθυστέρηση, η συγγενής μορφή, κατά την οποία το πρώτο στάδιο είναι πολύ σύντομο και έχει ταχύτατη εξέλιξη, το οικογενές σύνδρομο Rett που αποτελεί το 1% των περιπτώσεων του συνδρόμου, εμφανίζεται σε περισσότερα από ένα κορίτσια της ίδιας οικογένειας και κληρονομείται με φυλοσύνδετο επικρατούντα χαρακτήρα, η παραλλαγή με διατήρηση του λόγου, ενώ τέλος, όταν το σύνδρομο Rett εμφανίζεται σε αγόρια, αυτά είναι ή αγόρια με Klinefelter ή με μωσαϊκισμό.

**ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ**

Η περίπτωση μας αφορά σε θήλυ βρέφος 10 μηνών, που εισήχθη στην κλινική μας για έλεγχο καθυστέρησης της κινητικής εξέλιξης. Πρόκειται για το 1<sup>ο</sup> παιδί φαινοτυπικά υγιών γονέων, οι οποίοι είναι από χρόνια χρήστες προϊόντων ινδικής κάνναβης.

Η μικρή γεννήθηκε φυσιολογικά και μετά τον τοκετό το βάρος, το ύψος και η περίμετρος κεφαλής ήταν μεταξύ 25<sup>nc</sup> και 50<sup>nc</sup> Ε.Θ. Το παιδί μεγάλωνε φυσιολογικά μέχρι τον 7<sup>ο</sup> μήνα. Από τότε παρουσίασε καθυστέρηση στην κινητική εξέλιξη, υποτονία κορμού, υπερτονία άκρων και δυστονία. Κατά την εισαγωγή της, η κατά συστήματα εξέταση δεν έδειξε κάτι το αξιο λόγου. Το βάρος ήταν 9,5kg (50<sup>n</sup> Ε.Θ.), το ύψος της ήταν 74cm (25<sup>n</sup> Ε.Θ.), ενώ η περίμετρος κεφαλής ήταν 43cm (3<sup>n</sup> Ε.Θ.). Αξίζει να σημειωθεί ότι το παιδί είχε γεννηθεί με φυσιολογική περίμετρο κεφαλής, όπως φαινόταν από το βιβλιάριο υγείας του παιδιού.

Η νευρολογική εξέταση επιβεβαίωσε τη δυστονία, την υποτονία του κορμού και την υπερτονία των άκρων.

Η λήψη των ουσιών από τη μητέρα δε φαίνεται να είχε σχέση με το πρόβλημα του παιδιού, αφού τα προϊόντα ινδικής κάνναβης δεν ενοχοποιούνται για τη νευρολογική σημειολογία του παιδιού, ούτε για τη μικροκεφαλία (πίνακας 6).

Η καθυστέρηση της κινητικής εξέλιξης, μαζί με την εμφάνιση νευρολογικής συνδρομής και τη μικροκεφαλία κατεύθυναν τη διαφορική μας διάγνωση προς τα σύνδρομα Angelman και Prader-Willi, την εγκεφαλική παράλυση, αλλά και τα νευροεκφυλιστικά και νευρομεταβολικά νοσήματα (φαινοτυκονουρία, ανεπάρκεια ορνιθίνης τρανσκαρβαμυλάσης, άλλες αμινοξουρίες, οργανικές οξουρίες).

Ο εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος απέ-



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Στερεότυπες κινήσεις των χεριών.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Στερεοτυπίες του συνδρόμου Rett.

κλεισαν τα νευροεκφυλιστικά και νευρομεταβολικά νοσήματα, η MRI εγκεφάλου σε συνδυασμό με τα ευρήματα της νευρολογικής εκτίμησης απέκλεισε την εγκεφαλική παράλυση, ενώ ο μοριακός έλεγχος ήταν αρνητικός για τα σύνδρομα Angelman και Prader-Willi (πίνακας 7).

Μετά την ολοκλήρωση του εργαστηριακού ελέγχου, το παιδί εξήλθε με οδηγίες για τακτική παρακολούθηση της ψυχοκινητικής του εξέλιξης από τον παιδίατρο του.

Επανεξιμήσαμε το παιδί σε ηλικία 15 μηνών. Σωματομετρικά, το βάρος σώματός του ήταν 10kg (50<sup>η</sup> Ε.Θ.), το ύψος ήταν 76cm (25<sup>η</sup> Ε.Θ.), ενώ η περιμέτρος κεφαλής παρέμενε στάσιμη στα 43cm, δηλαδή ήταν πλέον κάτω από την 3<sup>η</sup> Ε.Θ. Το αναπτυξιακό επίπεδο ήταν 6 μηνών, ενώ στην εικόνα του είχαν προστεθεί διαταραχές του ύπνου, διαλείπων στραβισμός, εναλλαγές κραυγών-γέλωτος, ενώ επιπλέον παρουσίαζε στερεότυπες και άσκοπες κινήσεις των χεριών (εικόνες 1,2). Με τα νέα κλινικά δεδομένα η διάγνωσή μας κατευθύνθηκε στο σύνδρομο Rett.

Στη διαφορική διάγνωση του συνδρόμου Rett περιλαμβάνεται ο αυτισμός, το σύνδρομο Landau-Kleffner, το σύνδρομο Asperger's και η λευκοδυστροφία.

Στον αυτισμό<sup>10</sup> υπάρχουν στερεοτυπίες, όχι όμως τόσο χαρακτηριστικές άσκοπες κινήσεις των χεριών, ούτε μικροκεφαλία. Επιπλέον, το παιδί μας ηρεμούσε στην αγκαλιά της μητέρας του, είχε δηλαδή έστω και υποτυπώδη επικοινωνία μαζί της.

Το σύνδρομο Landau-Kleffner<sup>11</sup> διαγιγνώσκεται σε μεγαλύτερα παιδιά γύρω στα 4 χρόνια και πρόκειται για επίκτητη επιληπτοειδή αφασία. Τα παιδιά μέχρι τα 4 χρόνια έχουν φυσιολογική κινητική αλλά και λεκτική ανάπτυξη, η οποία στην πορεία παλινδρομεί. Παρά τη φυσιολογική τους ακοή, αναπτύσσουν ακουστική



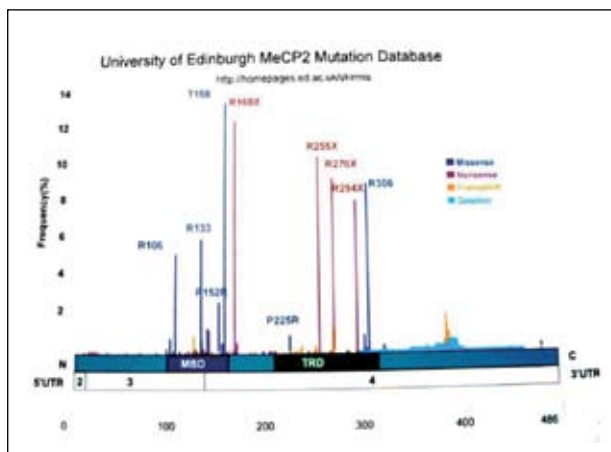
**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Κορίτσι με σύνδρομο Rett, σταδίου 3. Οι διαταραχές κινητικότητας είναι σαφείς. Ορατές είναι και οι στερεότυπες κινήσεις των χεριών.

αγνωσία. Είναι υπερκινητικά, επιθετικά και κάνουν σπασμούς.

Τα παιδιά με σύνδρομο Asperger's<sup>12</sup> έχουν φυσιολογική κινητική ανάπτυξη, φυσιολογικό ή ανώτερο του μέσου όρου νοητικό πηλίκο. Ωστόσο, παρουσιάζουν δυσκολίες στην κοινωνική προσαρμογή, περιορισμένα ενδιαφέροντα, με τα οποία όμως ασχολούνται με υπέρμετρο ζήλο και εμμονή. Έχουν ιδιόρρυθμο, αλλά εξεζητημένο λεξιλόγιο, γι' αυτό και αποκαλούνται «μικροί καθηγητές».

Η λευκοδυστροφία αποκλείστηκε με την MRI εγκεφάλου και τον έλεγχο των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου που ήταν φυσιολογικός.

Το παιδί μας πληρούσε τα κριτήρια διάγνωσης του κλασικού συνδρόμου Rett (πίνακες 1,2,3,4). Είχε όλα τα υποχρεωτικά κριτήρια, είχε δηλαδή φυσιολογικό προ- και περιγεννητικό ιστορικό, φυσιολογική ψυχοκινη-



**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Οι μεταλλάξεις του συνδρόμου Rett, όπως καταγράφονται στο γονίδιο MeCP2 και η συχνότητά τους.

τική ανάπτυξη τους πρώτους 6 μήνες και φυσιολογική περίμετρο κεφαλής στη γέννηση.

Ο ρυθμός αύξησης της περιμέτρου κεφαλής αργότερα επιβραδύνθηκε, το παιδί έχασε τις σκόπιμες δεξιότητες των χεριών, οι οποίες αντικαταστάθηκαν από στερεοτυπίες. Τέλος, το παιδί μας δεν μίλησε ποτέ, ενώ επίσης παρουσίαζε επιδεινούμενη κινητικότητα.

Από τα βοηθητικά κριτήρια είχε ήδη εμφανίσει διαταραχή της αναπνοής, τριγμό των οδόντων, διαταραχές ύπνου, μυϊκή αδυναμία και δυστονία. Τα υπόλοιπα βοηθητικά κριτήρια τα βλέπει κανείς σε μεγαλύτερα παιδιά με σύνδρομο Rett.

Επίσης, πληρούσε όλα τα κριτήρια αποκλεισμού, αφού δεν είχε οργανομεγαλία, ούτε παθολογικά ευρήματα από τα πρόσθια διαθλαστικά μέσα και το βυθό των οφθαλμών, δεν είχε ιστορικό περιγεννητικής εγκεφαλικής βλάβης, ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος απέκλεισε νευροεμφυλιστικά και μεταβολικά νοσήματα. Τέλος, δεν είχε ιστορικό λοίμωξης ή κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης που να δικαιολογεί επίκτητη νευρολογική διαταραχή.

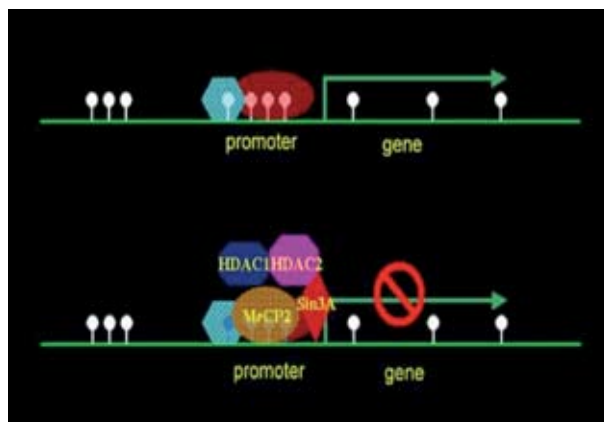
Η διάγνωση του συνδρόμου Rett επιβεβαιώθηκε με μοριακό έλεγχο, ο οποίος έδειξε στο εξόνιο 4 του υπεύθυνου γονιδίου MeCP2, που εδράζεται στο μακρύ σκέλος του Χ χρωμοσώματος, στη θέση 28, τη μετάλλαξη R168X (εικόνα 8).

Μοριακός έλεγχος έγινε και στη μητέρα της ασθενούς, που δεν αποκάλυψε τη μετάλλαξη.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κλινική πορεία του συνδρόμου Rett ακολουθεί τέσσερα στάδια<sup>5,13</sup>:

Στάδιο 1 (6-18 μηνών), όπου τα συμπτώματα είναι ήπια και η διάγνωση εύκολα διαφεύγει. Στο στάδιο



**ΕΙΚΟΝΑ 5.** Λειτουργική δράση της μεθυλ-δεσμευτικής πρωτεΐνης 2 (MeCP2) νευρώνα.

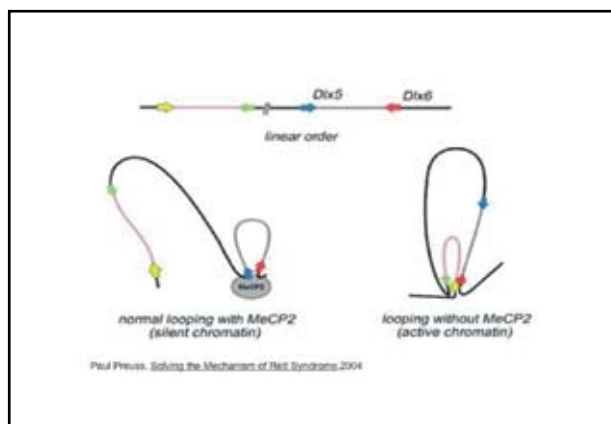
αυτό η ψυχοκινητική εξέλιξη αναστέλλεται, οι γονείς παρατηρούν αδιαφορία και απώλεια βλεμματικής επαφής, εμφανίζεται υποτονία και ήπιες στερεοτυπίες. Αυτά είναι τα σημεία που θα πρέπει να υποψιάσουν τον παιδίατρο και να παραπέμψει το παιδί στον ειδικό.

Ακολουθεί το δεύτερο στάδιο (1-4 ετών), στο οποίο βρισκόταν και το παιδί μας (εικόνες 1,2). Στο στάδιο αυτό, υπάρχει ταχεία επιδείνωση της συμπτωματολογίας, αυτιστική συμπεριφορά, έντονες, άσκοπες, στερεοτυπικές κινήσεις των χεριών, διαλείπων στραβισμός, διαταραχές του ύπνου και ανησυχία. Στο στάδιο αυτό είναι πιθανό να εμφανιστούν σπασμοί.

Στο τρίτο στάδιο (2-10 ετών) προστίθεται υπέρπνοια, ανεπαρκής πρόσληψη βάρους, σκολίωση, ενώ είναι σαφής η διαταραχή της κινητικότητας (εικόνα 3). Παρ' όλα αυτά, στο στάδιο αυτό μπορεί να παρατηρηθεί μικρή βελτίωση στην κοινωνική συμπεριφορά.

Το τελευταίο στάδιο στην κλινική πορεία του συνδρόμου Rett είναι το στάδιο 4 (μετά τα 10 χρόνια), όπου επικρατεί η κινητική επιβάρυνση και σημεία παρκινσονισμού (βραδυκινησία, ακαμψία, απραξία).

Το παιδί μας είχε τη 2<sup>η</sup> κατά σειρά συχνότητας μετάλλαξη (R168X). Ο συγκεκριμένος γονότυπος συνδέεται με σοβαρό φαινότυπο, γιατί η μετάλλαξη ανήκει στον τύπο των ανερμηνεύσιμων μεταλλάξεων και βρίσκεται στο εξόνιο 4 του γονιδίου MeCP2, στην περιοχή που κωδικοποιεί τη μεθυλ-δεσμευτική περιοχή (MBD) της μεθυλ-δεσμευτικής πρωτεΐνης 2 (MeCP2) (εικόνα 4)<sup>6,7,8,14,15</sup>. Φυσιολογικά, η πρωτεΐνη MeCP2 είναι μία μεθυλ-δεσμευτική πρωτεΐνη, η οποία δεσμεύει μεθυλιωμένα διουκλεοτίδια CpG, δηλαδή ζεύγη βάσεων κυτοσίνης-γουανίνης του DNA<sup>9,10,14,15</sup>. Αποτελείται από 3 λειτουργικά καθορισμένες περιοχές: τη μεθυλ-δεσμευτική περιοχή (MBD), την περιοχή καταστολής



**ΕΙΚΟΝΑ 6.** Επίδραση της MeCP2 και των μεταλλάξεων της στα DLX5/DLX6 γονίδια.

της μεταγραφής (TRD) και μία τελική καρβοξυλική περιοχή<sup>9,14</sup>.

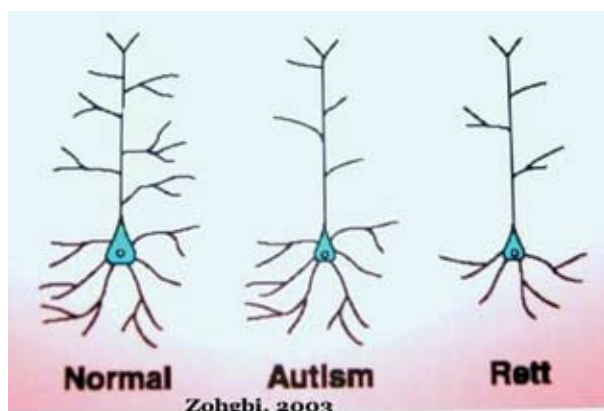
Το σύνδρομο Rett είναι το πρώτο νόσημα με το οποίο αποδείχθηκε ότι διαταραχές της μεθυλίωσης του DNA σχετίζονται με ανθρώπινο νόσημα<sup>6</sup>.

Φυσιολογικά η MeCP2 δεσμεύει μεθυλιωμένα δινοκλεοτίδια μέσω της μεθυλ-δεσμευτικής περιοχής (MBD) και αλληλεπιδρά στη συνέχεια μέσω της περιοχής καταστολής της μεταγραφής (TRD) με το σύμπλοκο μόριο καταστολής Sin3A, που περιέχει τις δεακετυλάσες των ιστονών 1 και 2 (HDAC1 και HDAC2). Οι δεακετυλάσες των ιστονών, αφαιρούν τις ομάδες ακετυλίων από τις ιστόνες, δημιουργώντας μία συμπαγή μορφή χρωματίνης, που καταστέλλει την έκφραση γονιδίων που θα οδηγούσαν στην εμφάνιση του φαινοτύπου Rett (εικόνα 5)<sup>6,9,14,16,17</sup>.

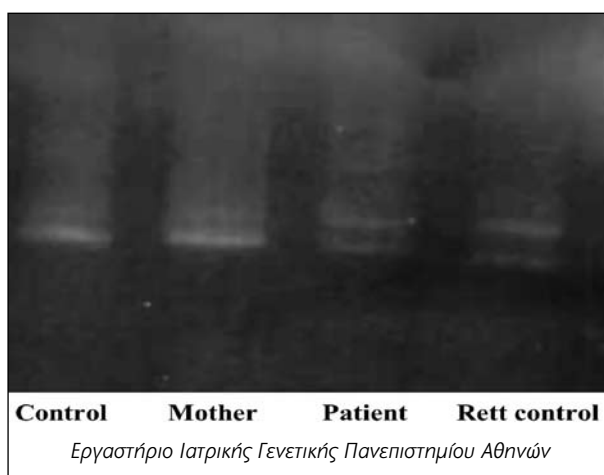
Το κυριότερο γονίδιο, του οποίου η μεθυλ-δεσμευτική πρωτεΐνη 2 (MeCP2) ρυθμίζει τη μεταγραφή είναι το DLX5<sup>17</sup>. Μεταλλάξεις αυτής επιτρέπουν αυξημένη έκφραση του DLX5 μέσω της απώλειας μίας αγκύλης σύνδεσης της MeCP2 με ανενεργή χρωματίνη, επιτρέποντας παράλληλα και την ενεργοποίηση του γειτονικού DLX6 γονιδίου<sup>17</sup> (εικόνα 6). Αυτή η δραματική αναδιοργάνωση των γειτονικών DLX5/DLX6 γονιδίων οδηγεί στην εμφάνιση του φαινοτύπου Rett<sup>17</sup>.

Η μεθυλ-CPG-δεσμευτική πρωτεΐνη 2 (MeCP2) εκφράζεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στους νευρώνες του εγκεφάλου, αλλά όχι στη γλοία<sup>18</sup>. Η χρονική στιγμή έκφρασής της συσχετίζεται με την ωρίμανση του ΚΝΣ και πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι ενέχεται στο σχηματισμό των συνάψεων<sup>18,19</sup>.

Αποτέλεσμα της προαναφερθείσας διεργασίας είναι οι νευρώνες στο σύνδρομο Rett να αποτελούνται από μικρότερα νευρικά κύτταρα και σημαντικά λιγότερους



**ΕΙΚΟΝΑ 7.** Σχηματική απεικόνιση του φυσιολογικού νευρώνα, του νευρώνα στον αυτισμό και στο σύνδρομο Rett.



**ΕΙΚΟΝΑ 8.** DGGE (Denaturant Gradient Gel Electrophoresis).

και κοντότερους δενδρίτες, συγκριτικά με τους φυσιολογικούς νευρώνες<sup>18</sup> (εικόνα 7).

Η σοβαρότητα του φαινοτύπου του συνδρόμου Rett εξαρτάται από τον τύπο της μετάλλαξης, αλλά και από το ποσοστό των αδρανοποιημένων X χρωμοσωμάτων που φέρουν τη μετάλλαξη<sup>20,21</sup>.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η ανεύρεση μεταλλάξεων του γονιδίου της MeCP2 επιβεβαιώνει τη διάγνωση του συνδρόμου Rett μόνο στις περιπτώσεις εκείνες, στις οποίες πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου<sup>20,22</sup>.

Η πρόγνωση των ασθενών με σύνδρομο Rett είναι δυσμενής. Η κινητικότητα συνεχώς επιβαρύνεται και οι ασθενείς καταλήγουν ακινητοποιημένοι. Για την κινητική δυσλειτουργία έχουν χορηγηθεί ανταγωνιστές της ντοπαμίνης με αποθαρρυντικά αποτελέσματα. Οι ασθενείς χάνουν οριστικά την ομιλία όταν έχουν

εμφανίσει το λόγο, ή δεν μιλάνε ποτέ, γι' αυτό αποκαλούνται «σιωπηλοί άγγελιοι».

Η επιβίωση ανέρχεται κατά κανόνα μέχρι τα μέσα της 2<sup>ης</sup> με αρχές της 3<sup>ης</sup> δεκαετίας, όμως έχουν περιγραφεί ασθενείς που επιβίωσαν μέχρι και την 6<sup>η</sup> δεκαετία ζωής. Ο θάνατος επέρχεται συνήθως αιφνίδια και οφείλεται σε μακρύ QT, καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια ή status epilepticus<sup>24</sup>.

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία φαίνεται ότι το σύνδρομο Rett έχει πολλά κοινά σημεία και με άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, γεγονός που υποδηλώνει κοινό παθογενετικό μηχανισμό<sup>6,7</sup>. Σήμερα το σύνδρομο Rett αποτελεί πρότυπο γενετικής, μοριακής και νευροβιολογικής μελέτης και ανάλυσης των νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

Αναζητούμε το σύνδρομο Rett σε κορίτσια, στα οποία η περίμετρος κεφαλής πέφτει στις εκατοστιαίες θέσεις, εμφανίζεται παλινδρόμηση στην ψυχοκινητική τους εξέλιξη, καθώς και χαρακτηριστική κατάργηση της σκόπιμης χρήσης των χεριών που υποκαθίσταται με άσκοπες, στερεοτυπικές κινήσεις.

## ΕΠΙΚΡΙΣΗ

Μέχρι πριν λίγα χρόνια η αναφορά σπάνιων ή καινούργιων νοσημάτων όπως τα σύνδρομα Rett, Angelman ή Williams προκαλούσαν στον παιδίατρο εύλογα ερωτήματα: Πόσες πιθανότητες έχω στη ζωή μου να συναντήσω κάτι σπάνιο; Γιατί ν'ασχοληθώ με ένα νόσημα που και κακή πρόγνωση έχει και θεραπεία δεν έχει; Όμως, τα τελευταία χρόνια, η ιατρική πράξη άλλαξε ριζικά και η άσκηση της παιδιατρικής διευρύνθηκε δραματικά. Νέα και σπάνια νοσήματα διεκδικούν την εξοικείωση όλων μας μαζί τους γιατί:

Η εφαρμογή των μοριακών τεχνικών και η ραγδαία εξέλιξη της γενετικής επιβεβαιώνει τη διάγνωση εύκολα, γρήγορα και με ασφάλεια.

Η πρόοδος στη νευροφυσιολογία και νευροανατομία διαφώτισε σε μεγάλο βαθμό την παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων. Ο ρόλος των τμημάτων του εγκεφάλου είναι πλέον σαφώς διακριτός. Έτσι, για παράδειγμα ξέρουμε ότι στα βασικά γάγγλια προγραμματίζεται η κινητικότητα, ο ιππόκαμπος ευθύνεται για την απομνημόνευση και τους πολύπλοκους συνειρμούς, ενώ στις αμυγδαλές του εγκεφάλου ξεκινά ο προσανατολισμός στα ερεθίσματα, η συμπάθεια και η αντίληψη της συγκίνησης.

Για τα περισσότερα νοσήματα υπάρχουν πολλές πλήρεις και τεκμηριωμένες περιγραφές, αποτέλεσμα μακρόχρονης και εμπειριστατωμένης έρευνας.

Επιπλέον, οι γονείς έχουν σήμερα στη διάθεσή τους πηγές πληροφόρησης, εύκολα προσβάσιμες, στις

οποίες ανατρέχουν για να βοηθήσουν το άρρωστο παιδί τους. Έρχονται σε επαφή με άλλους γονείς, ανταλλάσσουν πληροφορίες και βοηθούν στην πληρέστερη περιγραφή του νοσήματος. Οργανώνονται σε συλλόγους και συγκεντρώνουν πόρους με σκοπό τη βοήθεια της έρευνας.

Για όλους αυτούς τους λόγους τα νευροαναπτυξιακά νοσήματα απασχολούν ένα μεγάλο κομμάτι της σύγχρονης βιβλιογραφίας.

Το σύνδρομο Rett έχει συχνότητα 1:10.000 έως 1:25.000 και αποτελεί πρότυπο μελέτης των νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές ανήκουν:

- Οι ανευλοειδίες όπως το σύνδρομο Down ή το Turner (που είναι οι πιο κοινές).
- Οι μικροελλείψεις (σ. Williams, Prader-Willi, Angelman).
- Σύνδρομο εύθραυστου Χ.
- Σύμπλοκες διαταραχές (με αποδεδειγμένη γενετική βλάβη).

Η έγκαιρη διάγνωση των νοσημάτων εξασφαλίζει την πρώιμη παρέμβαση και την καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών.

Επιπλέον, είναι εφικτή η γενετική καθοδήγηση της οικογένειας. Στο σύνδρομο Rett, περίπου 1% των περιπτώσεων είναι κληρονομικές. Στη δική μας οικογένεια, η ανεύρεση της μετάλλαξης μόνο στην ασθενή μας και όχι στη μητέρα της, σημαίνει ότι η περίπτωση είναι σποραδική και οι γονείς μπορούν να αποκτήσουν ένα δεύτερο υγιές παιδί. Αν, όμως, η μητέρα ήταν φορέας της μετάλλαξης, τότε υπήρχε η δυνατότητα προγεννητικού ελέγχου.

## Rett syndrome: case report

**Th. Papazoglou, S. Psoni, H. Frysira, A. Xaidara, E. Kanavakis, S. Youroukos**  
(*Ann Clin Paediatr* 2007, 54(3):266-273)

*Rett syndrome is a severe and progressive neurodevelopmental disorder that occurs almost exclusively in young girls. Classic Rett syndrome is a clinical diagnosis based on defined criteria. Our patient was born after a normal pregnancy and uneventful delivery and has apparently normal development throughout the first 7 months of life. The head size was normal at birth, but a subsequent deceleration of head growth after 7 months of life, ultimately resulted in an acquired microcephaly. Laboratory investigation showed no pathological findings but the clinical examination revealed motor delay, body hypotonia, limb hypertonia, dystonia and microcephaly which were accentuated at reevaluation at 15 months of life. At reevaluation, replacement of purposeful hand use with stereotyped movements was also*

noted. The child fulfilled the diagnostic criteria of classic Rett syndrome (obligatory, supportive and criteria of exclusion), while the diagnosis was confirmed through molecular testing, which showed in the exon 4 of the responsible methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) gene (located in position 28 of the long arm of chromosome X) the R168X mutation. Molecular testing in the child's mother did not reveal the mutation.

**Key words:** Rett syndrome, neurodevelopmental disorder, stereotypes, methyl-CpG-binding protein 2 gene (MeCP2).

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hagberg B, Berg M, Steffenburg U. Rett Syndrome - an odd handicap affecting girls. A current 25-year follow-up in western Sweden. *Lakartidningen* 1999; 96:5488-5490.
2. Armstrong DD. Review of Rett syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:843-849.
3. Hagberg B, Hagberg G. Rett syndrome. Epidemiology and geographical variability. *Eur Child Adolesc Psych* 1997; 1:5-7.
4. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. Progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: Report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983; 14:471-479.
5. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Pediatric Neurology Society Meeting, Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Pediatr Neurol* 2002; 6:293-297.
6. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl- CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23:185-188.
7. Neul LJ, Zoghbi HY. Rett Syndrome. A Prototypical Neurodevelopmental Disorder. *NEUROSCIENTIST* 2004; 10:118-128.
8. Shahbazian MD, Zoghbi HY. Rett syndrome and MeCP2. Linking Epigenetic and Neuronal Function. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1259-1272.
9. Amir RE, Van d VI, 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; 23:185-188.
10. Bailey A, Phillips W, Rutter M. Autism: Towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37:89-126.
11. Appleton RE. The Landau-Kleffner Syndrome. *Arch Dis Child* 1995; 72:386-387.
12. Andron L. Our journey through high functioning autism and Asperger syndrome. A roadmap. Jessica Kingsley Publishers, Philadelphia, Pennsylvania 2000.
13. Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8:61-65.
14. Kriaucionis S, Bird A. DNA methylation and Rett syndrome. *Human Molecular Genetics* 2003; 12: R221-R227.
15. Cooper DN, Youssoufian H. The CpG dinucleotide and human genetic disease. *Hum Genet* 1988; 78:151-155.
16. Jones PL, Veenstra GJ, Wade PA, Vermaak D, Kass SU, Landsberger N, et al. Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nat Genet* 1998; 19:187-191.
17. Solving the Mechanism of Rett Syndrome: How the First Identified Epigenetic Disease Turns on the Genes That Produce its Symptoms. December 20 2004; Contact: Paul Preuss, (510) 486-6249, [mailto:paul\\_preuss@lbl.gov](mailto:paul_preuss@lbl.gov).
18. Armstrong D, Dunn JK, Antalffy B, Trivedi R. Selective dendritic alterations in the cortex of Rett syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54:195-201.
19. Shahbazian MD, Antalffy B, Armstrong DL, Zoghbi HY. Insight into Rett syndrome: MeCP2 levels display tissue and cell-specific differences and correlate with neuronal maturation. *Hum Mol Genet* 2002; 11:115-124.
20. Weaving LS, Ellaway CJ, Gécz J, Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *Journal of Medical Genetics* 2005; 42:1-7.
21. Yusufzai TM, Wolffe AP. Functional consequences of Rett syndrome mutations on human MeCP2. *Nucl Acids Res* 2000; 28:4172-4179.
22. Schultz RJ, Glaze DG, Motil KJ. The pattern of growth failure in Rett syndrome. *Am J Dis Child* 1993; 147:633-637.
23. Willard HF, Hendrich BD. Breaking the silence in Rett syndrome [news: comment]. *Nat Genet* 1999; 23:127-128.
24. Ellaway CJ, Sholler G, Leonard H. Prolonged QT interval in Rett syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 80:470-472.