

RETTOV SYNDRÓM: HISTÓRIA, KLINICKÉ PRÍZNAKY A ATYPICKÉ FORMY

Vladimír Bzdúch¹, Katarína Jariabková², Miriam Kolníková³

¹I. detská klinika LFUK a DFNsP

²Ústav výskumu sociálnej komunikácie, Slovenská akadémia vied

³Klinika detskej neurológie LFUK a DFNsP, Bratislava

Rettov syndróm je neurovývinové ochorenie detského veku viazané na chromozóm X, ktoré primárne postihuje dievčatá. Celosvetový výskyt je 1 : 10 000 – 15 000 živonarodených dievčat. Je jednou z hlavných príčin závažnej mentálnej retardácie u dievčat. Klinický obraz tohto syndrómu prvýkrát opísal rakúsky pediater Andreas Rett v roku 1966. Takmer 20 rokov uplynulo, kým bol Rettov syndróm akceptovaný ako špecifická chorobná jednotka. V roku 1999 dokázala Huda Zoghbiová mutáciu v MECP2 géne ako príčinu Rettovho syndrómu. Klinicky sa pri Rettovom syndróme rozlišoval klasický a atypický fenotyp. Klasický Rettov syndróm je charakterizovaný normálnym vývinom od narodenia do 6 mesiacov s následnou regresiou, so stratou dovtedy získaných schopností a reči a s vývojom stereotypných pohybov rúk a veľmi častým vznikom mikrocefálie. Atypické varianty boli rozdelené na kongenitálny variant, variant s včasným začiatkom záchvatov, forme fruste s neskorším nástupom príznakov, variant s regresiou v neskoršom detskom veku a variant so zachovanými rečovými prejavmi. V týchto atypických prípadoch sa mutácie v MECP2 géne dokázali len v 50 – 70 %. Pri atypických formách boli odhalené mutácie v génoch CDKL5 a FOXP1, zvlášť pri variante s včasným začiatkom záchvatov a pri kongenitálnej forme.

Kľúčové slová: Rettov syndróm, atypické varianty Rettovho syndrómu, MECP2 gén, CDKL5 syndróm, FOXP1 syndróm

RETT SYNDROME: HISTORY, CLINICAL FEATURES AND ATYPICAL VARIANTS

Rett syndrome is a X-linked progressive childhood neurodevelopmental disorder that primarily affects females. The incidence is 1 : 10 000 – 15 000 females worldwide, making it one of the major causes of severe mental retardation in females. The clinical characteristics of this syndrome were first reported in the German literature in 1966 by Austrian pediatrician Andreas Rett. Almost 20 years have passed since Rett syndrome became internationally accepted as a unique disorder. The association of Rett syndrome with mutations in the methyl-CpG binding protein 2 gene (MECP2) was recognised in 1999 by Huda Zoghbi. Clinically it can be classified into classic and atypical phenotype. Classic Rett syndrome is characterized by normal development from birth until 6 months of age, followed by regression with loss of acquired skills and speech and development, stereotypic hand movements and frequently development of microcephaly. Several atypical Rett variants have been described that include the congenital variant, the early onset seizure variant, the forme fruste with the late onset of symptoms, the late regression variant, and the variant with spared communication skills. MECP2 gene alterations are present only in 50-70 % atypical cases. Mutations in other genes, most often CDKL5 and FOXP1 have been discovered and associated with atypical Rett variants mostly with early onset seizures and congenital form.

Key words: Rett syndrome, Atypical variants of Rett syndrome, MECP2 gene, CDKL5 syndrome, FOXP1 syndrome

Pediatrics (Bratisl.) 2014; 9 (6): xx-xx

Úvod

Rettov syndróm je dominantne dedičné progresívne neurovývinové ochorenie viazané na chromozóm X, ktoré sa prejavuje poruchou psychomotorického vývoja a postihuje prevažne dievčatá. Zaraďuje sa medzi najčastejšie príčiny mentálnej retardácie s výskytom 1 : 10 000 – 15 000 živonarodených dievčat vo všetkých krajinách sveta^(11,31). U väčšiny postihnutých dievčat sa molekulovogenetickým vyšetrením dokáže mutácia v MECP2 géne. Spočiatku sa predpokladalo, že tieto mutácie, ktorých bolo opísaných viac ako 300, sú u mužského pohlavia prenatálne letálne. Neskôr sa ojedinele našli i u jedincov mužského pohlavia s ťažkou neonatálnou encefalopatiou alebo s nadbytočným chromozómom X, napr. v spojení s Klinefelterovým syndrómom.

Historické aspekty

Rettov syndróm prvýkrát opísal viedenský pediater Andreas Rett v roku 1966 a svoje pozorovania publikoval v nemeckej literatúre na súbore 31 dievčat s mentálnou regresiou, abnormálnymi neurologickými nálezmi, so zvláštnymi stereotypnými pohybmi rúk a ďalšou behaviorálnou symptomatológiou⁽²⁸⁾. Táto klinická jednotka začala byť medzinárodne akceptovaná až od roku 1983, keď Hagberg opísal podobné klinické príznaky u 35 dievčat a publikoval ich v anglickej literatúre⁽²¹⁾. Hagberg súčasne vymedzil medzinárodné klinické kritériá Rettovho syndrómu, čo umožnilo zaradiť dievčatá s dovtedy rôznymi diagnózami (infantilný autizmus, detská mozgová obrna, ťažká mentálna retardácia nejasného pôvodu) do novej definovanej klinickej jednotky. Prelomovým sa stal rok 1999, keď Huda Zoghbiová so spolupracovníkmi odhalili genetickú podstatu

ochorenia, mutáciu na chromozóme X v oblasti Xq28 v géne MECP2, ktorý kóduje metyl-CpG viažuci proteín 2, zohrávajúci významnú úlohu v komplikovanom systéme génovej expzie⁽²⁾. Krátko po objavení MECP2 génu v roku 2000 sa v Laboratóriu pre štúdiu mitochondriových porúch pri Klinike detského a dorastového lekárstva v Prahe podarilo zaviesť molekulovogenetickú diagnostiku Rettovho syndrómu. V tomto laboratóriu v Prahe bola potvrdená diagnóza Rettovho syndrómu u viacerých slovenských pacientok⁽²⁷⁾. Na Slovensku boli prvé prípady Rettovho syndrómu opísané v roku 1988⁽¹⁰⁾ a 1993⁽¹⁵⁾. V roku 2002 bola z iniciatívy rodičov postihnutých detí založená Nadácia pre pomoc ľuďom postihnutým Rettovým syndrómom na Slovensku⁽⁷⁾, ktorá spolu s Rett Syndrome Europe zorganizovala v roku 2002 medzinárodnú konferenciu o Rettovom syndróme na Slovensku⁽²⁴⁾. V Českej republike vzniklo v r. 2004 občianske združenie Rett-Community, ktoré zorganizovalo medzinárodnú konferenciu o Rettovom syndróme nasledujúci rok po svojom vzniku⁽⁸⁾.

Klinické príznaky

Klinické prejavy Rettovho syndrómu sa často prekrývajú s inými neurovývinovými poruchami s mentálnou retardáciou, autistickým spektrom ochorení a epilepsiou.

Bol vymedzený tzv. klasický Rettov syndróm, ktorý bol charakterizovaný normálnym vývinom od narodenia do 6 mesiacov veku s postupnou stagnáciou rastu hlavy s následnou psychomotorickou regresiou, so stratou získaných schopností a reči a s rozvojom (vývinom) stereotypných pohybov rúk a ataxie^(19,22). Približne v 80 % prípadov sporadicky sa vyskytujúceho typického Rettovho syndrómu sa dokáže mutácia v MECP2 géne, ktorý je lokalizovaný v oblasti Xq28⁽¹³⁾.

Vývin klinických príznakov Rettovho syndrómu možno rozdeliť do štyroch štádií:

1. štádium: skorý začiatok stagnácie (obdobie od 6 mesiacov do 1,5 roka) môže trvať týždne až mesiace. Po 6 – 18 mesiacoch normálneho alebo zdanlivo normálneho vývinu nastáva fáza spomalenia až zastavenia, pričom vývin ešte nie je signifikantne abnormálny.

2. štádium: je charakterizované pomerne rýchlou vývinovou regresiou. Začiatok môže byť okolo 1 roka alebo neskôr (do 3-4 rokov). Dieťa stráca dovedy získané schopnosti a komunikácie (aktívna hra, džavotanie), objavuje sa mentálny deficit. Očný kontakt môže byť zachovaný, začínajú vznikať stavy hyperventilácie a apnoe, repetitívne stereotypie rúk a takmer v 15 % sa objavujú epileptické kŕče, najčastejšie tonicko-klonické a parciálne komplexné.

3. štádium: stacionárne, resp. pseudostacionárne, s pomalou motorickou regresiou, môže nastať dokonca mierne zlepšenie v komunikácii a v sociálnej oblasti s nástupom apraxie, resp. dyspraxie, rúk. Vyskytujú sa výraznejšie poruchy dýchania a záchvaty. Toto štádium môže trvať niekoľko rokov, dokonca dekád.

4. štádium: pretrváva až do dospelosti, je charakteristické postupným zhoršovaním motorických funkcií so stratou motility a s pripútaním na invalidný vozík⁽³²⁾.

Tieto klasické kritériá boli po odhalení genetickej podstaty ochorenia len mierne modifikované a doplnené a charakterizovali klasický alebo typický variant Rettovho syndrómu.

Atypické varianty

Už od počiatku po identifikovaní Rettovho syndrómu ako klinickej jednotky bolo zaznamenané širšie spektrum klinických príznakov v porovnaní s klasickým typom Rettovho syndrómu. Pacientky s atypickým Rettovým syndrómom a s infantilnými spazmami opísal v roku 1985 Hanefeld⁽¹⁸⁾. Tento variant bol rozšírený o včasné záchvaty pred regresiou⁽¹⁶⁾. Atypické formy Rettovho syndrómu boli neskôr rozdelené do 5 podskupín^(20,23): variant s včasným začiatkom záchvatov, kongenitálny variant, forme fruste s neskorším nástupom príznakov (medzi 1. – 3. rokom), variant s regresiou v neskoršom detskom veku a variant so zachovanými rečovými prejavmi⁽²³⁾. Po odhalení mutácií v MECP2 géne bolo možné potvrdiť diagnózu Rettovho syndrómu DNA analýzou u viac ako 90 % pacientov s klasickým Rettovým syndrómom, ale len u 50 – 70 % atypických prípadov. Boli odhalené ďalšie kauzálne gény, CDKL5 a FOXG1, ktorých mutácie viedli k podobnému fenotypu ako mutácie MECP2 génu⁽⁹⁾.

CDKL5 syndróm

CDKL5 gén sa nachádza na chromozóme X a kóduje proteín CDKL5 (Cyclin-Dependent Kinase-Like 5), ktorého funkcia nie je zatiaľ známa. V r. 2004 Weavingová so spolupracovníkmi vyslovili predpoklad, že mutácie CDKL5 zapríčiňujú ťažkú neurovývinovú poruchu s infantilnými spazmami a mentálnou retardáciou. Autori usudzovali, že mutácie CDKL5 môžu byť u dievčat príčinou fenotypu, ktorý sa prekrýva s Rettovým syndrómom, s fenotypom porúch autistického spektra s mentálnou retardáciou a komplexnými záchvatovými poruchami a u chlapcov s ťažkými neonatálnymi neurologickými abnormalitami⁽³⁰⁾. V ďalších štúdiách boli opísané mutácie CDKL5 u pacientok s epileptickou encefalopatiou⁽⁶⁾, s infantilnými kŕčmi alebo včasným začiatkom epileptických záchvatov^(4,34). U pacientov mužského pohlavia sa našli mutácie CDKL5 len zriedkavo⁽⁴⁾, pričom vo fenotype boli medzi-pohlavné rozdiely⁽³⁴⁾. Chlapci sú v rámci fenotypového spektra mutácií CDKL5 na okraji so závažnejšími poruchami⁽¹⁷⁾. Dosiaľ bolo opísaných niekoľko desiatok pacientok ženského pohlavia s mutáciami CDKL5^(5,17,26), zatiaľ čo pacientov mužského pohlavia iba 7⁽³⁴⁾.

Popri včasnom začiatku ťažko kontrolovateľných epileptických záchvatov^(4-6,17,32,34), hypotónii^(5,26,14,34) a spomalenom raste hlavy^(4,5,17) patria k základným klinickým charakteristikám mutácií CDKL5 u pacientok ženského pohlavia aj príznačné črty psychického vývinu a správania.

Mutácie v CDKL5 géne vznikajú väčšinou *de novo* a ich frekvencia je pomerne nízka. Prekrývajúci fenotyp pacientok s mutáciami v MECP2 a CDKL5 génoch viedol k teórii, že tieto 2 proteíny spolupracujú na rovnakom procese. Nielenže CDKL5 fosforyluje MECP2, a tým pravdepodobne

moduluje jeho funkciu, ale tiež expresný profil CDKL5 je v priebehu maturácie neurónov a synaptogenézy veľmi podobný profilu exprese MECP2⁽³²⁾.

Psychomotorický a neuromotorický vývin býva u týchto pacientok od narodenia závažne narušený⁽⁶⁾ a výrazne oneskorený^(14,17,34). Mentálne postihnutie býva v pásme ťažkej mentálnej retardácie^(4,5). Pohybové zručnosti rúk sú obmedzené⁽³⁴⁾ na hrubú manipuláciu⁽⁵⁾, prejavuje sa neschopnosť uchopenia⁽⁵⁾, apraxia⁽¹⁴⁾. Časté sú stereotypie pohybov rúk – vkladanie rúk do úst, tleskanie, žmolenie, mädlenie rúk^(5,26,30,34). Zo stereotypií sa vyskytuje aj bruxizmus^(5,14,26,34) a kývanie trupu⁽⁵⁾. Medzi častejšie prejavy patria autistické črty – slabý zrakový kontakt^(4,17,26,30,34) a obmedzená sociálna interakcia^(5,17,26,30,34). Reč sa väčšinou nevyvinie^(5,17,34), zriedkavo sú verbálne prejavy obmedzené na džavotanie, echohalie, izolované slová^(5,34), pozorovalo sa aj vyjadrovanie vo vetách, avšak so slabým porozumením reči⁽⁴⁾.

U pacientov s mutáciami CDKL5 sa prejavujú príznaky pripomínajúce Rettov syndróm ako stereotypie rúk a autistické črty, niektoré charakteristiky Rettovho syndrómu, napr. obdobie normálneho vývinu a regresie osvojených zručností^(5,17). Epilepsia pri mutáciách CDKL5 má špecifické črty^(5,17). Ukazuje sa však fenotypová heterogenosť⁽⁵⁾ a rozdiely v závažnosti klinických charakteristik pri mutáciách CDKL5⁽²⁶⁾. Riziko rekurencie v rodine je nízke, rodičom dieťaťa s CDKL5 epileptickou encefalopatiou sa však odporúča genetické poradenstvo⁽¹⁷⁾.

FOXG1 syndróm

Gén FOXG1 sa nachádza na 14. chromozóme a kóduje proteín FoxG1 (pôvodne brain factor 1, BF-1), ktorý je transkripčným faktorom, je exprimovaný len v mozgu a v semenníkoch a zohráva dôležitú úlohu zvlášť v prvých štádiách neuronálneho vývoja⁽³²⁾. Vo viacerých prácach bol

fenotyp s mutáciami vo FOXG1 géne spájaný s kongenitálnym variantom Rettovho syndrómu^(3,29,12). Pacienti s FOXG1 syndrómom sa vyznačujú postnatálnym rastovým deficitom, závažnou postnatálnou mikrocefáliou, závažným zaostávaním vývinu s absenciou rečových prejavov, poruchou sociálnych vzťahov podobných autizmu, nespavosťou, so stereotypmi v kombinácii s dyskinézami a epilepsiou⁽¹⁷⁾. Pacienti s mutáciami FOXG1 génu na rozdiel od klasického Rettovho syndrómu nemajú obdobie normálneho vývinu a nie sú schopní samostatnej chôdze. Včasným symptómom u väčšiny pacientov s touto mutáciou bola epilepsia. Rozširujúci sa počet opísaných pacientov s mutáciami FOXG1 génu, resp. s deléciami chromozómu 14q12, rozširujú spektrum fenotypových príznakov v spojitosti s týmto génom⁽¹⁾.

Záver

S rozširujúcimi poznatkami o Rettovom syndróme sa v poslednom období ukázalo, že príčinou heterogénneho spektra fenotypov označovaných ako atypický Rettov syndróm môžu byť okrem mutácií MECP2 génu aj mutácie génov CDKL5 a FOXG1. V budúcnosti sa očakáva odhalenie aj ďalších génov⁽²⁵⁾, pretože sú opísaní pacienti s fenotypmi podobnými týmto mutáciám, ale bez potvrdenia diagnózy na molekulovej úrovni⁽¹⁷⁾.

Štúdiá vznikla s čiastočnou podporou grantu VEGA č. 1/0829/13.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc., MHA
Limbová 1, 833 40 Bratislava
e-mail: bzduch@gmail.com

Literatúra

- ALLOU L., LAMBERT L., AMSALLEM D., et al. 14q12 and severe Rett-like phenotypes: new clinical insight and physical mapping of FOXG1-regulatory elements. *Eur J Hum Genet*, 20, 2012, p. 1216-1223.
- AMIR R.E., VAN DEN VEYVER I.B., WAM M., et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*, 23, 1999, p. 185-188.
- ARIANI F., HAYEK G., RONDINELLA D., et al. FOXG1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Med Genet*, 83, 2008, p. 89-93.
- ARCHER H.L., EVANS J., EDWARDS S., et al. CDKL5 mutations cause severe infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female. *J Med Genet*, 43, 2006, p. 729-734.
- BAHI-BUISSON N., NECTOUX J., ROSAS-VARGAS H., et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain*, 131, 2008, p. 2647-2661.
- BUONI S., ZANNOLLI R., COLAMARIA V., et al. Myoclonic encephalopathy in the CDKL5 gene mutation. *Clinical Neurophysiology*, 117, 2006, p. 223-227.
- BZDÚCH V. Pomoc rodinám s Rettovým syndrómom. *Čes.-slov. Pediatr*, 57, 2002, s. 671.
- BZDÚCH V. Medzinárodná konferencia o Rettovom syndróme, Praha, 17. september 2005. *Medicínsky Monitor*, 4/2005, s. 21
- BZDÚCH V. 6. svetový kongres o Rettovom syndróme, Paríž 10.–13. október 2008. *Pediatría (Bratisl.)*, 4, 2009, s. 104-105.
- BZDÚCH V., BERÁNKOVÁ M. Rettov syndróm z pediatrického pohľadu. *Čs. pediatrie*, 43, 1988, s. 429-430.
- BZDUCH V., ZAHORAKOVA D., GRECHANINA E., et al. A case of Rett syndrome from Ukraine – clinical diagnosis confirmed by mutation analysis of the MECP2 gene. *Bratisl Lek Listy*, 105, 2004, p. 299-302.
- DAS D.K., JAGHAV V., GHATTARGI V.C., et al. Novel mutation in Forkhead box G1 (FOXG1) gene in an Indian patient with Rett syndrome. *Gene*, 538, 2014, p. 109-112.
- DRAGICH J., HOUWINK-MANVILLE I., SCHANEN C. Rett syndrome a surprising result of mutation in MECP2. *Hum Mol Genet*, 9, 2000, p. 2365-2375.
- ERMEL E.L., Carneiro L.C., de Souza C.F.M., et al. Epileptic encephalopathy and atypical Rett syndrome with mutations in CDKL5: clinical and molecular characterization of two Brazilian patients. *Arch Neuropsychiatr*, 71, 2013, p. 414-415.
- GLÓS J., PEČENÁK J., TODOROVÁ K., KRCHŇÁKOVÁ H. Rettov syndróm: klinická analýza prípadu. *Bratisl Lek listy*, 94, 1993, s. 602-604.
- GOUTIÉRES F., AICARDI J. Atypical forms of Rett syndrome. *Am J Med Genet*, 25, 1986, S1, p. 183-194.
- GUERRINI R., PARRINI E. Epilepsy in Rett syndrome, and CDKL5- and FOXG1-gene-related encephalopathies. *Epilepsia*, 53, 2012, p. 2067-2078.
- HANEFELD F. The clinical pattern of the Rett syndrome. *Brain and Development*, 7, 1985, p. 320-325.
- HAGBERG B. Rett syndrome: clinical peculiarities, diagnostic approach and possible cause. *Pediatric Neurol*, 5, 1989, p. 75-83.
- HAGBERG B. Clinical delineation of Rett syndrome variants. *Neuropediatrics*, 26, 1995, p. 62.
- HAGBERG B., AICARDI J., DIAS K., et al. Progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: Report of 35 cases. *Ann Neurol*, 14, 1983, p. 471-9.
- HAGBERG B., GOUTIÉRES F., HANEFELD F., et al. Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain Dev*, 7, 1985, p. 372-373.
- HAGBERG B., SKJELDAL O.H. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol*, 11, 1994, p. 5-11.
- JARIABKOVÁ K. Medzinárodná konferencia o Rettovom syndróme na Slovensku. *Psychol a patopsychol dieťaťa*, 38, 2003, s. 277-278.

25. OHBA C., NABATAME S., IJIMA Y., et al. De novo WDR45 mutation in a patient showing clinically Rett syndrome with childhood iron deposition. *J Hum Genet*, 59, 2014, p. 292-295.
26. PINTAUDI M., BAGLIETTO M.G., GAGGERO R., et al. Clinical and electroencephalographic features in patients with CDKL5 mutations: Two new Italian cases and review of the literature. *Epilepsy & Behavior*, 12, 2008, p. 326-331.
27. ROSIPAL R., ZEMAN J., HADAČ J., et al. Analýza nejčastějších mutací u dívek s Rettovým syndromem. *Čas Lék Čes*, 140, 2001, s. 473-476.
28. RETT A. Über ein zerebral-atrophisches Syndrome bei Hyperammonemie. *Wien Med Wschr*, 116, 1966, p. 723-726.
29. TAKAHASHI S., MATSUMOTO N., OKAYAMA A., et al. FOXG1 mutations in Japanese patients with the congenital variant of Rett syndrome. *Clin Genet*, 82, 2012, p. 569-573.
30. WEAWING L.S., CHRISTODOULOU J., WILLIAMSON S.L., et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet*, 75, 2004, p. 1079-1093.
31. ZAHORAKOVA D., ROSIPAL R., HADAČ J., et al. Mutation analysis of the MECP gene in patients of Slavic origin with Rett syndrome: novel mutations and polymorphisms. *J Hum Genet*, 52, 2007, p. 342-348.
32. ZÁHORÁKOVÁ D., MARTÁSEK P. Rettův syndrom. *Česk Slov Neurol Neuroch*, 72/105, 2009, s. 525-533.
33. ZHANG X., BAO X., ZHANG J., et al. Molecular characteristics of Chinese patients with Rett syndrome. *Eur J Med Genetics*, 55, 2012, p. 677-681.
34. ZHAO Y., ZHANG X., BAO X., et al. Clinical features and gene mutational spectrum of CDKL5-related diseases in a cohort of Chinese patients. *BMC Med Genetics*, 15, 2014, p. 24.