

**A biológiai rejtély megoldódik?
Rett szindróma: lányokat érintő mentális retardáció***

Hollódy Katalin

PTE KK Gyermekklinika

Összefoglalás

A Rett szindróma az X nemi kromoszómához kötött betegség. A női nemet érintő mentális retardáció második leggyakoribb oka. Az ún. ritka betegségek közé tartozik. Incidenciája 1:10.000-15.000 lány élveszületés esetén. Paradox módon a ritka betegségek nem is olyan ritkák, hiszen a populáció 6-10 százalékát érintik, így jelentős a családra, társadalomra, illetve az egészségügyi és a szociális ellátás tervezésére és fenntartására való hatásuk. A szindrómát sokáig biológiai rejtélynek nevezték az irodalomban. 1999-ben került felfedezésre, hogy a szindróma kialakulásáért az X kromoszómán lévő MeCP2 gén mutációja a felelős. A klasszikus Rett szindrómában szenvedők 90 százalékában igazolható az MeCP2 mutáció. A szindróma genetikai okának felfedezése után a Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinikája az Orvosi Genetikai Intézzel közösen felvállalta a Magyarországon élő Rett szindrómás betegek komplex klinikai és genetikai vizsgálatát. Közleményünkben eredményeinket mutatjuk be a Rett szindróma klinika és genetikai spektrumát illetően. A fenotípus-genotípus tanulmányok számos eredményt hoztak a klinikai lefolyással, kórjóslattal kapcsolatban, azonban a mai napig az alapos fizikális vizsgálat és a gondos követés adhatja a legmegbízhatóbb prognózist és az effektív terápiát. A biológiai rejtély részben megoldódott, azonban még ma is számos kérdés nyitott még. További intenzív kutatás szükséges a megválaszolásukhoz.

Kulcsszavak: mentális retardáció, Rett szindróma, fenotípus-genotípus vizsgálatok

**Is the biologic mystery solved?
Rett's syndrome: mental retardation related to girls**

Summary

Rett syndrome is an X-linked neurodevelopmental disorder. It is the second leading cause of mental retardation in females. It belongs to the group of „rare diseases”. Its incidence is 1:10,000-15,000 live female births. Paradoxically „rare diseases” are not so rare, they affect 6-10 % of the population, so they have a great impact on patients, families and the health service. For a long time, Rett syndrome was regarded as a biological mystery in the literature. In 1999 it was proven that Rett syndrome is caused by a mutation in the gene encoding methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2). The gene is located on the X chromosome. MeCP2 mutation can be confirmed in 90 % of the classical Rett syndrome patients. After discovery of the genetic cause of Rett syndrome, the Department of Paediatrics and Medical Genetics Institute of Pecs University undertook the complex clinical and genetic examination of patients with Rett syndrome. In this article we present our results on the clinical and genetic spectrum of Rett syndrome. The phenotype-genotype examinations revealed plenty of new results in connection with the clinical course and prognosis of the disease, but up to this time, thorough physical examination and careful follow up is necessary for the most reliable determination of the prognosis and for the most effective care. The biological mystery has been partly solved, but many questions have yet to be answered. Therefore, further intensive research is required.

Keywords: mental retardation, Rett syndrome, phenotype-genotype examinations

*A 2009. november 30-ai habilitációs előadás szerkesztett változata

Irodalom

1. Zurynski Y, Frith K, Leonard H et al: Rare childhood diseases: how should we respond? *Arch Dis Child* **2008**;93(12):1071-4
2. Rett A: Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammoniaemie in Kindesalter. *Wien. Med Wschr* **1966**;116:723-738
3. Hagberg B, Aicardi J, Dias K et al: 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**;14:471-479
4. Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A et al: Epilepsy in Rett syndrome: Clinical and genetic features. *Epilepsy Behav.* **2010** Aug 20 (Epub ahead of print)
5. Reiss AL, Faruque F, Naidu S et al: Neuroanatomy of Rett syndrome: A volumetric imaging study. *Ann Neurol* **1993**;34:227-234
6. Horska A, Farage L, Bibat G et al: Brain metabolism in Rett syndrome: age, clinical, and genotype correlations. *Ann Neurol* **2009**;65:90-97
7. Kirby RS, Lane JB, Childers J: Longevity in Rett syndrome: Analysis of the North American Database. *J Pediatr* **2010**;156:135-138
8. Nielsen JB, Ravn K, Schwartz M: A 77-year-old woman and a preserved speech variant among the Danish Rett patients with mutations in MECP2. *Brain Dev* **2001**; 23S1:S230-232
9. Kerr AM, Armstrong DD, Prescott RJ et al: Rett syndrome: analysis of deaths in the British survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* **1997**;6 S1:71-4
10. Lotan M, Merrick J, Kandel I et al: Aging in persons with Rett syndrome: an updated review. *ScientificWorldJournal.* **2010**;10:778-87
11. Zappella M. The Rett girls with preserved speech. *Brain Dev* **1992**; 14(2):98-101
12. Renieri A, Mari F, Mencarelli M.: Diagnostic criteria for the Zappella variant of Rett syndrome (the preserved speech variant). *Brain Dev* **2009**;31:208-216
13. Artuso R, Mencarelli MA, Polli R: Early-onset seizure variant of Rett syndrome: Definition of the clinical diagnostic criteria. *Brain Dev* **2010**;32:17-24
14. Hoffbuhr K, Devaney JM, LaFleur B et al: MeCP2 mutations in children with and without the phenotype of Rett syndrome. *Neurology* **2001**;56(11):1486-95
15. Leonard H, Silberstein J, Falk R et al: Occurrence of Rett syndrome in boys. *J Child Neurol* **2001**;16(5):333-8
16. Moog U., Smeets EEJ, van Roozendaal KEP et al: Neurodevelopmental disorders in males related to the gene causing Rett syndrome in females (MECP2). *Eur J Paediatr Neurol* **2003**;7:5-12
17. Bühler EM, Malik NJ, Alkan M: Another model for the inheritance of Rett syndrome. *Am J Med Genet.* **1990**;36(1):126-31
18. Akesson HO, Hagberg B, Wahlström J et al: Rett syndrome: a search for gene sources. *Am J Med Genet* **1992**;42(1):104-8
19. Akesson HO, Wahlström J, Engerström IW et al: Rett syndrome: potential gene sources-phenotypical variability. *Clin Genet* **1995**;48(4):169-72
20. Hollódy K., Borvendég K., Kosztolányi G. Pedigree analysis of Hungarian Rett syndrome girls *European Child and Adolescent Psychiatry* **1997**;6:99-100
21. Hagberg B: Rett syndrome: clinical peculiarities and biological mysteries. *Acta Paediatr* **1995**;84:971-976
22. 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(2):185-8
23. Temudo T., Santos M., Ramos E: Rett syndrome with and without detected MECP2 mutations: An attempt to redefine phenotypes. *Brain Dev.* **2010** Jan 28. [Epub ahead of print]
24. Zoghbi HY, Percy AK, Schultz RJ et al: Patterns of X chromosome inactivation in the Rett syndrome. *Brain Dev* **1990**;12(1):131-5
25. Kárteszi J, Hollódy K, Bene J et al: Mutation analysis of MECP2 and determination of the X-inactivation pattern in Hungarian Rett syndrome patients. *Am J Med Genet A* **2004**;131(1):106
26. Weaving LS, Williamson SL, Bennetts B et al: Effects of MECP2 mutation type, location and X-inactivation in modulating Rett syndrome phenotype. *Am J Med Genet A* **2003**;118A(2):103-14
27. Huppke P, Maier EM, Warnke A et al: Very mild cases of Rett syndrome with skewed X inactivation. *J Med Genet* **2006**;43(10):814-6
28. Glaze DG, Percy AK, Skinner S. et al: Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology* **2010**;74(11):909-12
29. Jian L, Archer HL, Ravine D et al: p.R270X MECP2 mutation and mortality in Rett syndrome. *Eur J Hum Genet* **2005**;13(11):1235-8
30. Kárteszi J: Fenotípus és genotípus elemzések Rett szindrómában. PhD értekezés PTE **2005**
31. Monrós E, Armstrong J, Aibar E et al: Rett syndrome in Spain: mutation analysis and clinical correlations. *Brain Dev* **2001**;23 Suppl1:S251-3
32. Hollódy K.: Epilepsy in Hungarian girls with Rett syndrome. *Epilepsia* **2002**;43, 179
33. Hollódy K., Kárteszi J, Czákó M et al.: Epileptic and genetic status of 42 girls with Rett syndrome. *Epilepsia* **2005**;46, S6, 230
34. Leonard H, Thomson M, Bower C et al: Skeletal abnormalities in Rett syndrome: increasing evidence for dysmorphogenetic defects. *Am J Med Genet* **1995**;58:282-285
35. Leonard H, Thomson M, Glasson E et al: Metacarpophalangeal pattern profile and bone age in Rett syndrome: further radiological clues to the diagnosis. *Am J Med Genet* **1999**;83: 88-95
36. Weisenbach J., Hollódy K, Kárteszi J et al: Characteristic X-ray sign of Rett syndrome: extreme thin diaphysis with narrow medulla of tubular bones. **2003**; Congress of the European Society of Human Genetics, Birmingham
37. Guy J, Gan J, Selfridge J et al: Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* **2007**;315(5815):1143-7
38. Abdala AP, Dutschmann M, Bissonnette JM et al: Correction of respiratory disorders in a mouse model of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2010**;107(42):18208-13