

# Клинические диагностические критерии типичного и атипичного вариантов синдрома Ретта у детей

С.Я. Волгина

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет им. С.В. Курашова» Минздрава РФ, Казань, Россия

## Clinical diagnostic criteria for typical and atypical variants of Rett syndrome in children

S. Ya. Volgina

S.V. Kurashov Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

Синдром Ретта является одним из наиболее социально значимых нервно-психических наследственных заболеваний у детей. Заболевание преимущественно встречается у девочек, его частота составляет 1:10 000–15 000. Мутации в X-сцепленном гене *MECP2* рассматриваются как основная причина синдрома. Диагностика типичного и атипичного вариантов синдрома основана на клинических критериях, выявлении мутаций генов *MECP2*, *CDKL5* и *FOXG1*.

В 2010 г. Консорциум экспертов по синдрому Ретта пересмотрел диагностические критерии синдрома и пришел к новому консенсусу. При наличии регрессии нервно-психического развития для диагностики типичного варианта синдрома Ретта достаточно четырех основных критериев, для диагностики атипичного варианта — двух из четырех основных критериев и пяти из одиннадцати дополнительных.

**Ключевые слова:** дети, синдром Ретта, клинические диагностические критерии, типичный и атипичный варианты, мутации генов *MECP2*, *CDKL5*, *FOXG1*.

**Для цитирования:** Волгина С.Я. Клинические диагностические критерии типичного и атипичного вариантов синдрома Ретта у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 179–182. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-179-182

Rett Syndrome is one of the most socially significant neuropsychiatric hereditary diseases in children. This syndrome is mainly found in girls: its frequency is 1:10 000–15 000. Currently mutations in X-linked gene *MESR2* considered as the main cause of the syndrome. Diagnosis of typical and atypical variants of the syndrome is based on the use of clinical criteria, determining gene mutations *MECP2*, *CDKL5* and *FOXG1*.

In 2010, the Expert Consortium for Rett syndrome have revised the existing diagnostic criteria for the syndrome and come to a new consensus. If there is a regression of mental development for the diagnosis of Rett syndrome exemplary embodiment only four basic criteria for the diagnosis of atypical variant — two of the four main criteria, and five of the eleven additional criteria.

**Keywords:** children, Rett syndrome, the clinical diagnostic criteria for typical and atypical variant, gene mutations *MESR2*, *CDKL5*, *FOXG1*.

**For citation:** Volgina S. Ya. Clinical diagnostic criteria typical and atypical variants of Rett syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 179–182 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-179-182

Синдром Ретта (MIM 312750) — генетическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим расстройством центральной нервной системы, при котором за периодом типичного развития ребенка следует потеря ранее приобретенных им навыков. Заболевание является одной из наиболее распространенных причин умственной отсталости у лиц женского пола и встречается с частотой 1 на 10 000–15 000. Впервые синдром описал А. Ретт в 1960 г. [1]. Он наблюдал девочек с регрессом психического развития, аутичным поведением, утратой целенаправленных движений и появлением стереотипных движений в виде «сжимания рук». Однако лишь в 1983 г. после публикации шведского исследователя В. Хагберга [2] заболевание было выделено в отдельную нозологическую единицу и названо в честь своего первооткрывателя «синдромом Ретта». Позднее Н. Зогиби и соавт. (1999) показали, что развитие

синдрома связано с мутациями гена *MECP2*, расположенного на длинном плече хромосомы X в участке Xq28. Этот ген кодирует метил-СpG-связывающий белок 2 (*MeCP2*), который играет ключевую роль в регуляции активности генов центральной нервной системы [3].

Мутации гена *MECP2* выявляются у большинства (95–97%) детей с клиническими проявлениями типичного варианта («классической» формы) синдрома Ретта [4] и только у 55–60% индивидуумов — при атипичном варианте заболевания [5]. Вместе с тем 3–5% людей с «классической» формой синдрома Ретта не имеют мутаций указанного гена [4]. До сих пор, несмотря на десятилетия проведенных исследований, остается неясным, как ген *MeCP2* регулирует транскрипцию и почему признаки синдрома появляются лишь к 6–18 мес после рождения ребенка. Исследования, проведенные Н. Зогиби и соавт. (2015), дают представление о молекулярном механизме, регулирующем ген *MeCP2*, и проливают свет на относительно позднюю манифестацию симптомов [6]. Важно подчеркнуть, что мутации в гене *MECP2* были идентифицированы у лиц женского пола, которые

© Волгина С.Я., 2016

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета им. С.В. Курашова  
420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

не имели никаких клинических признаков болезни, т.е. являлись бессимптомными носителями [7].

Особый научный интерес представляет развитие заболевания у лиц мужского пола — мутации гена *MECP2* выявлялись в 56% случаев, однако у остальных пациентов определялись другие патологические мутации [8]. Следует отметить, что у больных с мутацией в гене *MECP2* развивалась тяжелая ранняя постнатальная энцефалопатия, регистрировалась ранняя смерть, а у выживших — отсутствовали характерные клинические признаки синдрома Ретта [9]. Данная форма моногенной патологии может приводить к различным фенотипическим проявлениям, включая аутистические расстройства, эпилепсию, фенокопии синдрома Ангельмана, несиндромальную умственную отсталость и шизофрению. При этом у детей отсутствовала регрессия нервно-психического развития и диагноз синдрома Ретта не мог быть установлен. Существование таких клинических фенотипов подчеркивает, что наличие мутации в гене *MECP2* недостаточно для постановки диагноза синдрома Ретта, который поэтому остается клиническим диагнозом [10]. При атипичных формах заболевания, проявлявшихся ранним дебютом судорог, или при врожденном варианте синдрома Ретта с отсутствием четкой регрессии развития обнаруживались мутации генов *CDKL5* [11] и *FOXG1* [12].

#### Клинические критерии диагностики синдрома Ретта

В 2010 г. Консорциум экспертов из тринадцати различных стран при поддержке Международного фонда синдрома Ретта пересмотрел имеющиеся диагностические критерии заболевания и пришел к новому консенсусу [13]. Для диагностики типичного варианта синдрома Ретта при наличии регрессии нервно-психического развития достаточно четырех **основных критериев**: 1) частичная или полная потеря приобретенных целенаправленных движений рук; 2) частичная или полная потеря приобретенных навыков речи (экспрессивной); 3) аномалии походки: нарушенная походка (диспраксия<sup>1</sup>) или отсутствие способности ходить; 4) стереотипные движения рук, такие как сжатие/сдавливание, хлопки/постукивание, сосание пальцев, моющие движения рук/автоматическое трение рук. **Критерии исключения**: 1) повреждение головного мозга в результате травмы (в пери- или постнатальном периоде) нейрометаболических болезней или тяжелой инфекции, которые формируют неврологические проблемы<sup>2</sup>;

<sup>1</sup> Диспраксия (dyspraxia) — нарушения движений у детей при отсутствии нарушений мышечного тонуса и параличей. Дети при этом испытывают затруднения при выполнении различных сложных движений, у них отмечается нарушение координации.

<sup>2</sup> Необходимо четкое доказательство причин неврологической дисфункции, что требует неврологического, офтальмологического обследования, а также проведения МРТ/КТ головного мозга.

2) нарушение психомоторного развития в первые 6 мес жизни.

Следует подчеркнуть, что такая характеристика, как постнатальное замедление роста головы, была исключена из диагностических критериев оценки, так как наблюдалась не у всех лиц с типичной формой болезни [14]. Вместе с тем данный симптом, являясь клиническим признаком, должен насторожить специалиста в отношении возможного риска формирования синдрома Ретта. Следующей важной характерной чертой типичной формы данного синдрома является то, что после периода регрессии развития наступает этап последующего восстановления (частично восстанавливаются утраченные навыки) или стабилизации.

Важно помнить, что предположительный диагноз может ставиться детям до трехлетнего возраста, которые не потеряли навыки развития, но в остальном имеют клинические проявления синдрома Ретта. У таких пациентов диагноз должен пересматриваться каждые 6–12 мес с подтверждением или исключением регрессии. Если у ребенка не отмечается никаких признаков регрессии в течение 5 лет, диагноз синдрома Ретта ставится под сомнение.

Необходимо знать, что для диагностики синдрома дополнительные критерии в настоящее время не требуются, хотя таковые часто наблюдаются при типичных вариантах заболевания [13]. Следует отметить, что у мальчиков, которые отвечают всем необходимым критериям диагностики заболевания, тоже ставится данный диагноз [15]. Однако у лиц с клиническими проявлениями типичного варианта синдрома Ретта и мутацией в гене *MECP2*, но при наличии других потенциальных причин неврологической дисфункции (например, при трисомии хромосомы 21) заболевание должно быть классифицировано не как классическая форма, а как атипичная форма синдрома Ретта [16].

Для диагностики атипичной формы синдрома Ретта ребенок должен иметь период регрессии с последующим восстановлением или стабилизацией процесса развития, что отличает эти случаи от дегенеративных заболеваний. В дополнение к регрессии должны присутствовать по крайней мере два из четырех основных критериев и пять из одиннадцати дополнительных [17].

#### Дополнительные критерии:

- дыхательные нарушения в состоянии бодрствования (гиповентиляция, гипервентиляция, отрыжка воздухом, заглатывания воздуха (аэрофагия), апноэ);
- бруксизм;
- нарушение сна;
- нарушение тонуса мышц;
- периферические вазомоторные нарушения;
- сколиоз / кифоз;
- задержка роста;

Таблица. Атипичные варианты синдрома Ретта

Вариант с сохраненной речью (вариант Zappella)	Вариант с ранним началом судорог (вариант Hanefeld)	Врожденный вариант (вариант Rolando)
<b>Клинические проявления</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Регрессия развития в возрасте 1–3 лет, фаза пролонгированной стабилизации</li> <li>– Мягкая редукция действий рук</li> <li>– Лучше удерживают предметы рукой</li> <li>– Восстановление речи после регрессии</li> <li>– Средний возраст восстановления 5 лет</li> <li>– Используют одиночные слова или фразы</li> <li>– Средняя степень интеллектуальной недостаточности</li> <li>– Аутистическое поведение</li> <li>– Уменьшение частоты типичных проявлений синдрома Ретта</li> <li>– Редко эпилепсия</li> <li>– Редко дисфункция вегетативной нервной системы</li> <li>– Умеренно выраженный сколиоз или кифоз</li> <li>– Нормальная окружность головы</li> <li>– Нормальный рост и масса в большинстве случаев</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Раннее начало судорог — до 5 мес жизни</li> <li>– Инфантильные спазмы</li> <li>– Рефрактерная миоклоническая эпилепсия</li> <li>– Появление судорог до начала регрессии</li> <li>– Уменьшение частоты типичных проявлений синдрома Ретта</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Отставание исходного развития</li> <li>– Тяжелая задержка психомоторного развития</li> <li>– Неспособность ходить</li> <li>– Тяжелая постнатальная микроцефалия до 4 мес жизни</li> <li>– Регрессия развития в первые 5 мес жизни</li> <li>– Отсутствие типичного пристального взгляда (глазная реакция)</li> <li>– Вегетативные нарушения</li> <li>– Маленькие холодные руки и ноги</li> <li>– Периферические вазомоторные нарушения</li> <li>– Дыхательные нарушения во время бодрствования</li> <li>– Специфические двигательные нарушения</li> <li>– Стереотипные движения языком</li> <li>– Толчкообразные движения конечностей</li> </ul>
<b>Молекулярная генетика</b>		
В большинстве случаев найдены мутации в гене <i>MECP2</i>	Мутации в гене <i>MECP2</i> выявляются редко	Мутации в гене <i>MECP2</i> выявляются редко
	Обнаружены мутации гена <i>CDKL5</i>	Обнаружены мутации гена <i>FOXP1</i>

- маленькие холодные руки и ноги;
- приступы беспричинного смеха/крика;
- ослабленная реакция на боль;
- выраженная коммуникация (контакт) с помощью глаз/потеря зрительного контакта.

Многие из указанных симптомов имеют возрастные особенности. Диагноз атипичной формы синдрома Ретта проще устанавливается у лиц старшего возраста. Детям до 5 лет, которые имели период регрессии не менее двух основных критериев, но менее пяти вспомогательных критериев, выставляется вероятный диагноз атипичной формы синдрома Ретта с последующей его переоценкой.

В настоящее время наиболее хорошо описаны три атипичных варианта синдрома Ретта: Zappella, вариант [18] с сохраненной речью, вариант с ранним дебютом судорог (Hanefeld вариант) [19] и врожденный (вариант Rolando) [20]. В таблице представлены клинические особенности и генетические локусы, связанные с конкретными вариантами атипичной формы синдрома Ретта [13].

Следует подчеркнуть, что до сих пор остается открытым вопрос о том, как классифицировать состояние лиц с мутацией гена *MECP2*, которые не имеют клинических проявлений синдрома Ретта [13].

Таким образом, завершающей стадией комплексной диагностики синдрома Ретта должен стать анализ каждого случая, а также по возможности семьи с учетом диагностических клинических характеристик, факта наличия или отсутствия мутации гена *MECP2* и результатов анализа особенностей инактивации хромосомы X у ребенка и матери. Представленная схема диагностики перекрывает весь широкий спектр клинической гетерогенности синдрома Ретта, позволяя учитывать классическую и атипичные формы синдрома, случаи без мутации гена *MECP2*, а также вариант заболевания у мальчиков с классической формой синдрома и ретроподобными проявлениями, связанными с мутациями в гене *MECP2*, а также дает возможность выявлять асимптоматическое носительство у матерей [5].

(Конфликт интересов не представлен)

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rett A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. Wien Med Wochenschr 1966; 116: 723–726.
2. 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: 471–479.

3. *Amir R.E., Van den Veyver I.B., 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: 185–188.
4. *Neul J.L., Fang P., Barrish J. et al.* Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1313–1321.
5. *Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова-Улас В.Ю. и др.* Комплексный клинико-генетический подход к диагностике синдрома Ретта у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2007; 6: 4: 38–42. (Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Voinova-Ulas V.Yu. et al. Integrated clinical and genetic approach for diagnosis of Rett syndrome in children. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2007; 6: 4: 38–42. (in Russ))
6. *Chen L., Chen K., Lavery L.A. et al.* MeCP2 binds to non-CG methylated DNA as neurons mature, influencing transcription and the timing of onset for Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 17: 5509–5514.
7. *Wan M., Lee S.S., Zhang X. et al.* Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1520–1529.
8. *Reichow B., Pappanikou A.J., George-Puskas A. et al.* Systematic Review of Rett Syndrome in Males. *J Autism Developmental Dis* 2015; 45: 10: 3377–3383.
9. *Kankirawatana P., Leonard H., Ellaway C. et al.* Early progressive encephalopathy in boys and MECP2 mutations. *Neurology* 2006; 67: 164–166.
10. *Watson P., Black G., Ramsden S. et al.* Angelman syndrome phenotype associated with mutations in MECP2, a gene encoding a methyl CpG binding protein. *J Med Genet* 2001; 38: 224–228.
11. *Bahi-Buisson N., Nectoux J., Rosas-Vargas H. et al.* Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain* 2008; 131: 10: 2647–2661.
12. *Ariani F., Hayek G., Rondinella D. et al.* FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 89–93.
13. *Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G. et al.* Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68: 6: 944–950.
14. *Hagberg G, Stenbom Y, Witt Engerstrom I.* Head growth in Rett syndrome. *Acta Paediatr* 2000; 89: 198–202.
15. *Christen H.J., Hanefeld F.* Male Rett variant. *Neuropediatrics* 1995; 26: 81–82.
16. *Leonard H., Weaving L., Eastaugh P., et al.* Trisomy 21 and Rett syndrome: a double burden. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 406–409.
17. *Percy A.K., Neul J.L., Glaze D.G. et al.* Rett syndrome diagnostic criteria: Lessons from the Natural History Study. *Ann Neurol* 2010; 68: 6: 951–955.
18. *Zappella M.* The Rett girls with preserved speech. *Brain Dev* 1992; 14: 98–101.
19. *Hanefeld F.* The clinical pattern of the Rett syndrome. *Brain Dev* 1985; 7: 320–325.
20. *Rolando S.* Rett syndrome: report of eight cases. *Brain Dev* 1985; 7: 290–296.

Поступила 22.07.2016

Received on 2016.07.22