

Prikaz primera / Case report

RETTOV SINDROM: PREGLED ZNAČILNOSTI S PRIKAZOM PRIMERA

RETT SYNDROME: REVIEW OF CHARACTERISTICS AND CASE PRESENTATION

A. Žnidar¹, N. Krajnc²

(1) *Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

(2) *Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Rettov sindrom (RTT) je razvojnonevrološka in ne nevrodegenerativna motnja, kar potrjujejo značilen klinični potek bolezni ter anatomske in nevroradiološke ugotovitve. Značilen je upad psihomotoričnega razvoja z izgubo smiselne uporabe rok, hoje in govorne komunikacije ter pojav epileptičnih napadov, motenj dihanja v budnosti in stereotipnih gibov rok. Pri večini bolnikov lahko dokažemo novo nastalo mutacijo v genu *MECP2*, ki kodira metilacijski-C protein 2 (MECP2), in tako dodatno podpremo diagnozo, ki sicer temelji na izpolnjevanju uveljavljenih kliničnih meril. V prispevku predstavljamo nova klinična merila in klinični primer klasične oblike Rettovega sindroma.

Ključne besede: Rettov sindrom, diagnostična merila, etiologija.

ABSTRACT

Rett syndrome (RTT) is a neurodevelopmental and not a neurodegenerative disorder with a typical clinical course and anatomical and neuroradiological findings. Developmental regression with the loss of purposeful hand use, independent walking and verbal communication with epilepsy, respiratory dysrhythmia in the awake state and hand stereotypies are present. Denovo mutation in the *MECP2* gene, which encodes methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2), is confirmed in the majority of patients, supporting the diagnosis established by accepted clinical criteria. The revised clinical criteria and typical clinical presentation of classical RTT are presented in the paper.

Key words: Rett syndrome, diagnostic criteria, aetiology.

UVOD

Prvič je Rettov sindrom (RTT) leta 1956 opisala švedska avtorica Greta Bolin pri deklici Lotte v knjigi »Moj otrok je drugačen« (1). Prvi znanstveni opis bolezni je leta 1966 v nemškem jeziku objavil pediater in nevrolog Andreas Rett, po njem pa je sindrom tudi dobil ime (2). Bengt Hagberg je leta 1983 objavil opisal napredujoči sindrom z avtizmom, demenco, ataksijo in izgubo uporabe rok pri ženskah (3). Kmalu za tem so organizirali prvo mednarodno konferenco na Dunaju, na kateri so prvič opredelili diagnostična merila za RTT (4), ki so se kasneje še spreminjala. RTT je razvojnonevrološka in ne nevrodegenerativna motnja, kar potrjujejo značilen klinični potek bolezni ter anatomske in nevroradiološke ugotovitve. Povezana je z mutacijo v genu za metilacijski-C protein 2 (*MECP2*). Pogostost klasične oblike RTT ocenjujejo na 1/10.000–20.000 deklic (5, 6). Večinoma se pojavlja pri deklicah, čeprav ga redko srečamo tudi pri fantkih. RTT je za trisomijo 21 drugi najpogostejši vzrok zaostanka v duševnem razvoju pri deklicah (7).

ETIOLOGIJA

Leta 1999 je Ruthie Amir s sodelavci odkril mutacijo v genu *MECP2* (8), ki leži na spolnem kromosomu Xp28. Moški imajo navadno težjo obliko bolezni s hudo neonatalno encefalopatijo in z zgodnjo smrtjo (9). Moški zarodki preživijo bolezen v primeru Klinefelterjevega sindroma in ob mozaicizmu kromosoma X (10).

Mutacije tega gena opisujejo tudi pri osebah z aneuploidijo spolnega kromosoma, pri duševnem zaostanku, vezanem na kromosom X, pri sindromu, podobnem Angelmanovemu sindromu, in pri avtizmu (11, 12).

Mutacije v genu *MECP2* lahko potrdimo v največ 90 % pri klasični obliki RTT in le pri 50–70% netipičnih oblik RTT. Pri netipični obliki z zgodnjo epilepsijo je lahko prisotna mutacija gena *CDKL5*, pri netipični kongenitalni obliki pa mutacija gena *FOXG1* (13–15).

Pri mutaciji v genu *MEF2C* pri 5q14.3q15 mikrodelecijskem sindromu so v ospredju zaostanek v duševnem razvoju, epilepsija in hipotonija, mutacija pa vpliva na zmanjšano izražanje genov *MECP2* in *CDKL5* (16).

99% vseh primerov RTT je sporadičnih. Od prvih poročil v letu 1999, da je RTT povezan z mutacijo v genu *MECP2*, so opredelili že več kot 200 različnih mutacij (17). Samo 9 najpogostejših mutacij je vzrok 78 % primerov RTT.

Gen *MECP2* kodira nastajanje proteina MECP2, ki se nahaja v številnih tkivih, predvsem v možganih. Izražen je v nevronih postnatalno (postmitotskih nevronih), kjer vpliva na procese transkripcije, tako indukcije kot represije, in ga zato uvrščamo med modulatorje transkripcije. Vpliva na razvoj in vzdrževanje sinaps, natančnega mehanizma delovanja pa še ne poznamo.

V avtopsijskih vzorcih so ugotovili, da so nevroni v določenih delih možganske skorje dismorfični, tj. manjši, z okrnjenimi aksoni in zmanjšanim razvojem dendritov. Prizadeti so predvsem čelni in sprednji senčni režnji ter kavdatno jedro, belina pa je relativno ohranjena. Spremembe v smislu zmanjšane prostornine teh delov možganov najdemo tudi ob nevroradioloških preiskavah (18, 19). RTT je posledica specifične motnje v razvoju možganov (20).

Pri bolnikih je prisoten širok razpon fenotipov, kar pojasnjujejo z naključno inaktivacijo kromosoma X in obsežnostjo same mutacije.

Genetsko testiranje pomaga pri potrditvi sindroma, diagnozo pa opredelimo na podlagi kliničnih meril.

KLINIČNI POTEK RTT IN DIAGNOSTIČNA MERILA

Diagnostična klinična merila so nazadnje posodobili leta 2010 (15).

Tabela 1. Diagnostična merila za Rettov sindrom.

Table 1. Diagnostic criteria for RTT.

Klasični (značilni) Rettov sindrom
1. Obdobje regresije, ki mu sledi izboljšanje ali stabilizacija.
2. Izpolnjevanje vseh glavnih meril in vseh izključitvenih meril.
3. Izpolnjevanje pomožnih meril za diagnozo ni potrebno, čeprav so pogosto prisotni.
Atipični Rettov sindrom (varianta)
1. Obdobje regresije, ki mu sledi izboljšanje ali stabilizacija.
2. Izpolnjevanje vsaj 2 od 4 glavnih meril.
3. Izpolnjevanje 5 od 11 pomožnih meril.
Glavna merila
1. Delna ali popolna izguba pridobljene spretnosti rok.
2. Delni ali popolni upad govora.
3. Poslabšanje hoje (dispraksija) ali odsotnost hoje.
4. Stereotipni gibi rok, npr. mencanje, stiskanje, umivanje, ploskanje ali dajanje rok v usta.
Podporna merila
1. Motnje dihanja v budnosti.
2. Bruksizem v budnosti.
3. Motnje ritma spanja.
4. Nenormalen mišični tonus.
5. Periferne vazomotorične motnje.
6. Skolioza ali kifoza.
7. Zastoj rasti.
8. Majhna, hladna stopala in dlani.
9. Epizode neustreznega smeha ali joka.
10. Zmanjšana občutljivost na bolečino.
11. Intenziven očesni stik – strmenje (angl. <i>eyepointing, staring gaze</i>)
Izključitvena merila
1. Možganska okvara zaradi poškodbe (peri-ali postnatalno), nevrometabolne motnje ali okužbe, ki lahko povzročijo nevrološke težave.
2. Nenormalen celostni psihomotorični razvoj v prvih 6 mesecih.

Za **klasično (značilno) obliko** RTT je značilno, da obdobju upada v razvoju sledi obdobje izboljšanja ali stabilizacije. Bolnik mora izpolnjevati tudi vsa štiri glavna merila, izpolnjevanje pomožnih meril pa ni potrebno, čeprav so pogosto izražena.

Pomembno merilo za **netipično (variantno) obliko** RTT je prav tako kot pri klasični obliki pomembno obdobje upada v razvoju, ki mu sledi obdobje izboljšanja ali stabilizacije, dodatno pa izpolnjevanje vsaj dveh od štirih glavnih meril in najmanj pet od enajstih pomožnih meril.

Dosedanja merila so vključevala zastoj rasti glave kot glavno merilo. Ta klinični znak ni prisoten pri vseh bolnikih z RTT, zato so ga kot merilo opustili. Če pri otroku opazimo zastoj rasti glave, moramo pomisliti tudi na RTT (Tabela 1) (15).

Netipične oblike RTT (variante) se lahko izražajo z ohranjenim govorom in s poznejšim začetkom (varianta Zapella), z začetkom ob rojstvu (kongenitalna varianta) ali z zgodnjimi epileptičnimi napadi pred 6. mesecem starosti (varianta z zgodnjimi epileptičnimi napadi) (21).

Tabela 2. Značilnosti Rettovega sindroma in stadiji razvoja.

Table 2. Typical signs and stages of RTT.

Stadij	Starost	Značilnosti
1 zgodnja stagnacija v razvoju	med 6. in 18. mesecem starosti traja več tednov do nekaj mesecev	zastoj v razvoju je komaj opazen ali na videz normalen; slabši očesni stik, zastoj rasti glave, nenormalno spontano gibanje
2 jasen razvojni upad	od 12. meseca naprej traja nekaj dni do nekaj tednov	hiter upad razvoja z izgubo spretnosti rok in govora, s stereotipnimi gibi rok, epileptičnimi napadi, motnjami dihanja v budnosti, motnjami spanja in bruksizmom
3 psevdostacionarni stadij	po drugem stadiju traja več let do desetletja	delno izboljšanje komunikacije in uporabe rok; če je hoja ohranjena, je dispraktična.
4 pozen upad gibalnih sposobnosti	po desetem letu starosti traja več let do desetletij	izguba hoje, spastičnost, distonija in bradikinezija, socialni stik se nekoliko izboljša, močan očesni stik (angl. <i>staring gaze</i>)

V klasični (značilni) obliki poteka v štirih kliničnih stadijih:

V **prvem stadiju** pri starosti 6–18 mesecev razvoj poteka navidezno normalno. Otrok lahko kaže manj zanimanja za okolico, ob natančnem opazovanju pa zaznamo nenormalnosti v spontanem gibanju. Izražena je hipotonija, vidimo lahko zastoj rasti glave.

V **drugem stadiju** med 1. in 3. letom starosti pride do izrazitega razvojnega upada. V nekaterih primerih je lahko upad kognitivnih funkcij tako hiter, da pomislimo na akutno nevrolško bolezen, na primer encefalitis, zato nekateri to obdobje imenujejo tudi »pseudoencefalitično« obdobje. Ugotavljamo izgubo pridobljenih ročnih spretnosti in komunikacije, pričnejo se tudi epileptični napadi. Pojavijo se stereotipni gibi rok: ploskanje, mencanje, stiskanje dlani, krožni gibi rok v usta in avtomatizmi štetja v prstih.

V **tretjem** (psevdostacionarnem) stadiju, ki traja več let, običajno med 2. in 10. letom starosti, se delno izboljšata komunikacija in uporaba rok. Večina izgubi sposobnost hoje, če jo ohranijo, pa je nerodna, dispraktična in brez prave ataksije. Pogosto se razvijejo deformacija hrbtenice, opažamo slabšo telesno rast in vegetativne spremembe, zlasti motnje dihanja v budnosti, majhna in hladna stopala ter porušen ritem spanja. Zelo vpadljiv je vzorec dihanja v budnosti, ki se tudi pri posameznem bolniku lahko spreminja od apnej do hiperventilacije in požiranja zraka. Opazen je bruksizem v budnosti, epilepsija pa je v tem obdobju še

aktivna.

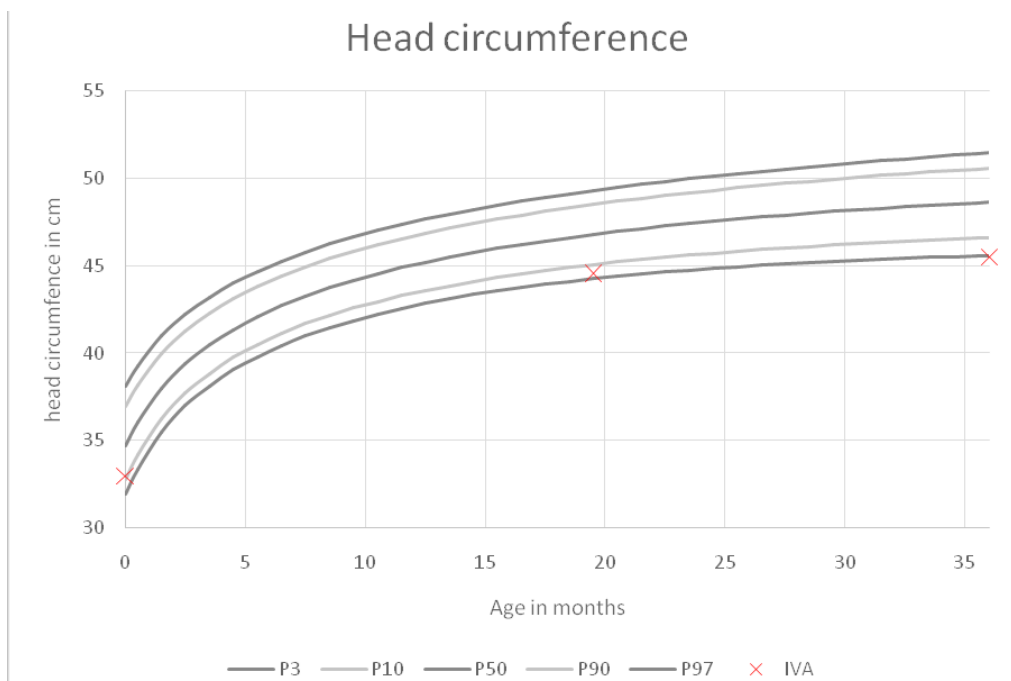
Pri starosti nad deset let se začne **zadnji stadij** poznega poslabševanja gibalnih sposobnosti. Tisti, ki so dotlej hodili, večinoma izgubijo sposobnost hoje. Izražena je spastičnost, socialni stik se nekoliko izboljšuje, opazen je zelo izrazit očesni stik (angl. *eye-pointing; staring gaze*) (Tabela 2) (22).

ZDRAVLJENJE

Za RTT ni specifičnega genskega zdravljenja, zaradi kompleksnosti motnje pa je večinoma potreben multidisciplinarni pristop pri zdravljenju spremljajočih težav.

Že v obdobju hitrega razvojnega upada se pri 60–80 % bolnikov pojavijo **epileptični napadi**, ki se nemalokrat slabo odzivajo na zdravljenje s protiepileptičnimi zdravili (23, 24). V elektroencefalogramu (EEG) zapisu so prisotne spremembe osnovne aktivnosti sprva v budnosti, nato v spanju. Epileptiformne nenormalnosti so praviloma izražene tudi pri tistih, ki nimajo epileptičnih napadov, in so različno izražene v posameznih stadijih bolezni.

Pri uporabi protiepileptičnih zdravil ni enotnih priporočil za izbiro najprimernejšega zdravljenja, večinoma pa lahko pričakujemo umirjanje epilepsije kasneje v življenju, običajno po 15. letu starosti. Protiepileptičnih zdravil kljub izraženim epileptiformnim nenormalnostim v EEG zapisu ne uvajamo, če otrok nima klinično jasnih napadov. Presoja pogosto motijo drugi epizodni pojavi, kot so motnje dihanja,



Slika 1. Rast glave od rojstva do 36. meseca starosti.

Figure 1. Growth of head circumference from birth to the 36th month of age.

nenadne motnje hoje v sklopu apraksije, nenadne epizodne vedenjske spremembe ipd. Zdravila začnemo ukinjati po doseženem obdobju daljše remisije (23).

Pri dveh tretjinah bolnikov so izražene spremembe vzorca dihanja v budnosti, do 10 % bolnikov pa ima hude **motnje dihanja v budnosti**, ki lahko povzročijo dolge dihalne premore s hipoksemijo in celo s konvulzijami. Pojavijo se lahko epizode hiperventilacije z respiratorno alkalozo ali epizode zelo plitvega dihanja z respiratorno acidozo z visokim delnim tlakom ogljikovega dioksida ($p\text{CO}_2$) (25). Dolge apneje so izrazito odporne na zdravljenje z zdravili in pogosto zahtevajo invazivne postopke dihalne podpore. Zdravljenje s teofilinom in z acetazolamidom se večinoma ni izkazalo kot uspešno, v pomoč pa je lahko predihavanje s karbogenom (mešanica 95 % kisika in 5 % ogljikovega dioksida). Zdravljenje z desipraminom še ni uveljavljeno v klinični praksi. Naše izkušnje s skupino bolnikov s hudo dihalno apnejo kažejo na potencialno učinkovitost topiramata, ki

je v osnovi protiepileptično zdravilo z več mehanizmi delovanja (26, 27).

Zaradi težav pri hranjenju in kroničnega zaprtja je potrebna primerno kalorična in uravnotežena prehrana z dovolj balastnih snovi. V napredovalih fazah bolezni je ob nepomičnosti in spastičnosti pogosto potrebno hranjenje preko perkutane gastrostome.

Zlasti v obdobju hitre predpubertetne rasti in ob spremljajoči neaktivnosti zaradi nezmožnosti hoje lahko hitro napredujejo **deformacije hrbtnice**, ki jih moramo zdraviti kirurško. Zaradi neaktivnosti in nezadostne prehrane se lahko razvije **osteoporoza**, zato je potrebno pravočasno zdravljenje.

Na posnetkih EKG lahko vidimo **podaljšano dobo QTc**.

Priporočamo redno fizioterapijo, koristne pa so tudi različne oblike delovne terapije in pri nekaterih tudi nadomestna komunikacija.



Slika 2. Značilni stereotipni gibi rok v usta. (Objavljeno z dovoljenjem staršev.)

Figure 2. Characteristic stereotypic movements of hands into the mouth. (Published with the parents' consent.)

Povprečno preživetje je razmeroma kratko in znaša približno 50 let. Motnje srčnega ritma, motnje vago-tonusa in motnje v centralnem uravnavanju dihanja lahko vodijo do zgodnje smrti, pogosto pa so vzrok smrti tudi zapleti zaradi nepomičnosti.

PRIKAZ PRIMERA

Danes 4 leta in en mesec staro deklico smo na Klinični oddelk za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo prvič sprejeli pri starosti 19 mesecev zaradi izraženega razvojnega zaostanka in hipotoničnega sindroma.

Sestrična po mamini strani je umrla pri starosti dve leti zaradi možganskega tumorja, drugih posebnosti v družinski anamnezi ni bilo. Deklica je bila rojena po materini drugi normalni nosečnosti kot dvojči-

ca B v 37. tednu nosečnosti. Porodna teža je bila 2385 g (10.–15. percentil), porodna dolžina 48 cm (40.–50. percentil), obseg glave pa 33 cm (25. percentil). Deklica je bila razmeroma hipotonična in imela težave pri sesanju, zato so jo dodatno hranili po steklenički.

Zaradi nedonošenosti je redno obiskovala razvojno ambulanto. V prvih mesecih je bil razvoj normalen, pri starosti 8,5 meseca pa so opazili centralno hipotonijo in počasnejše osvajanje mejnikov gibalnega razvoja. Mati jo je primerjala z bratom dvojčkom, ki je napredoval, deklica pa je zaostajala. Pogosto je dajala roki v usta. Razvila se je sekundarna mikrokranija, obseg glave pa se je glede na začetni obseg ob rojstvu (40.–50. percentil) zmanjšal na 5. percentil pri starosti 19 mesecev in nato celo pod 2. percentil pri starosti 36 mesecev.

Pri 12 mesecih se je deklica obračala s trebuha na hrbet in nazaj, zmogla je kratkotrajno samostojno sedenje in poseganje za igračo. Pri 16 mesecu so opazili, da se ne obrača več, čeprav je redno izvajala fizioterapijo. Krajši čas je sedela z izrazito kifozo, nato pa je padla. Igrače je niso več zanimale, manj je posegala za njimi in tudi igrala se je zelo malo. Poslabšal se je očesni stik, recipročno se je nasmejala. Samostojne stoje ali hoje ni razvila. Oglašala se je neartikulirano ter čebljala le posamezne glasove. Večino časa je izvajala stereotipne gibe rok (dajanje v usta, ploskanje) in jezika (iztegovanje).

Ob sprejemu pri 19 mesecih je bil psihosocialni stik slabši; na prigovarjanje se ni nasmehnila in obrazna mimika je bila borna. Za krajši čas je prijela predmete in jih kmalu izpustila. Mišični tonus je bil nižji, miotatični refleksi so bili normalni, pri posedanju pa je glava zaostajala. Samostojno je sedela le krajši čas in z izrazito kifozo. V trebušni legi se ni več oprlana roki. Hoje ni osvojila.

Izvidi video-EEG v budnosti in v induciranem spanju so bili nenormalni. Osnovna aktivnostje bila neredna in nižjeamplitudna, prisotni so bili nepopolno generalizirani epileptiformni izbruhi v spanju.

Genetska preiskava je potrdila mutacijo v genu *MECP2*.

Pri starosti 33 mesecev je v spanju doživela prvi epileptični napad, ki je trajal do 30 sekund, s simetričnim tresenjem telesa in fleksijo rok. Po njem je bila kakšno minuto odsotna. Podobni napadi v spanju so se ponavljali.

Uvedeno je bilo zdravljenje z valproatom, kasneje pa so dodali še levetiracetam. Ob tej kombinaciji zdravil ni doživljala napadov.

Pri starosti 21 mesecev je postala čustveno nekoliko bolj odzivna, večkrat se je nasmejala ali se razjezila, včasih tudi brez jasnega razloga. Celostni razvoj je ostal enak kot pri 16 mesecih, razvojni količnik je bil pod 30.

Pri 15 mesecih je prebolela bronhiolitis ob okužbi z respiratornim sincicijskim virusom (RSV), ki so mu sledili pogosti obstruktivni bronhitis. Izvajala je redno respiratorno fizioterapijo. Zaradi težav pri hranjenju s pogostim zaletavanjem čvrste hrane in zaradi kašlja brez znakov okužbe smo posumili na kronični aspiracijski sindrom. Pri starosti 40 mesecev je ponovno prebolela bronhiolitis, povzročen z RSV. Takrat se je epileptični napad ponovil in ob tem je prišlo do aspiracije z akutno dihalno stisko, tako da je prehodno potrebovala respiratorno podporo v enoti intenzivne terapije.

Zaradi težavnega hranjenja je bila narejena perkutana gastrostoma, izključena je bila morebitna gastroezofagealna refluksna motnja.

Deklica je vključena v razvojni vrtec, kjer izvajajo redno fizioterapijo in delovno terapijo. Prejema protiepileptična zdravila, ob katerih je brez napadov.

ZAKLJUČEK

Rettov sindrom je pogosta razvojna motnja, ki je večkrat ne prepoznamo. Za opredelitev

sindroma je ključno izpolnjevanje kliničnih meril in izključevanje drugih diferencialnodiagnostičnih možnosti. V zadnjih 15letih je v pomoč tudi potrditev mutacije v genu *MECP2*, ki je prisotna predvsem pri klasični obliki sindroma. Vendar pa ni specifična, zato postavitve diagnoze še vedno temelji na izpolnjevanju uveljavljenih kliničnih meril.

V predstavljenem primeru opisujemo potek in značilnosti klasične oblike Rettovega sindroma.

LITERATURA

1. Bolin G. Mittbarn ar annorlunda (in Swedish). Stockholm 1956. Raben och Sjogren.
2. Rett A, Über ein cerebela-atrophisches Syndrom bei Hyperammonämie, Wien 1966.
3. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Raos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in females. Retts syndrome. Report of 35 cases. Ann Neurol 1983; 15: 471-9.
4. Proceedings of the Symposium on Rett syndrome, Vienna, September 26–27 1984. Brain Dev 1985; 7: 271-374.
5. Laurvick CL, de Klerk N, Bower C, Christodoulou J, Ravine D, Ellaway C et al. Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. J Pediatr 2006; 148: 347-52.
6. Krajnc N. Rettov sindrom. Slov Pediatr 2004; 4: 205-12.
7. Kozinetz CA, Skender ML, MacNaughton N, Almes MJ, Schultz RJ, Percy AK et al. Epidemiology of Rett syndrome: a population-based registry. Pediatrics 1993; 91: 445-50.
8. Amir R, Van den Veyver I, 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: 185-8.
9. Kankirawatana P, Leonard H, Ellaway C, Scurlock J, Mansour A, Makris CM et al. Early progressive encephalopathy in boys and MECP2 mutations. Neurology 2006; 67: 164-6.

10. Clayton-Smith J, Watson P, Ramsden S, Black GC. Somatic mutation in MECP2 as a non-fatal neurodevelopmental disorder in males. *Lancet* 2000; 365: 830-2.
11. Christodoulou J, Weaving LS. MeCP2 and beyond: phenotype-genotype correlations in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2003; 18 (10): 669-74.
12. Naidu S, Bibat G, Kratz L, Kelley RI, Pevsner J, Hoffman E et al. Clinical variability in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2003; 18 (10): 662-8.
13. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr* 2001; 90: 34-9.
14. Glaze DG, Percy AK, Skinner S, Motil KJ, Neul JL, Barrish JO et al. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology* 2010; 74(11): 909-12.
15. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N et al. Rett Search Consortium, Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68: 944-50.
16. Zweier M, Gregor A, Zweier C, Engels H, Sticht H, Wohlleber E et al. Mutations in MEF2C from the 5q14.3q15 microdeletion syndrome region are a frequent cause of severe mental retardation and diminish MECP2 and CDKL5 expression. *Hum Mutat* 2010; 31(6): 722-33.
17. Christodoulou J, Grimm A, Maher T, Bennets B. RettBase: The IRSA MECP2 variation database – a new mutation database in evolution. *HUM Mutat* 2003; 21: 466.
18. Armstrong DD. Neuropathology of Rett syndrome. *J Child Neurol* 2005; 20(9): 747-53.
19. Armstrong DD, Dunn JK, Schultz RJ, Herbert DA, Glaze DG, Motil KJ. Organ growth in Rett syndrome: a postmortem examination analysis. *Pediatr Neurol* 1999; 20(2): 12-9.
20. Armstrong D, Dunn JK, Antalffy B, Trivedi RJ. Selective dendritic alterations in the cortex of Rett syndrome. *Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54(2): 195-201.
21. Goutieres F, Aicardi J. Atypical forms of Rett syndrome. *AM J Med Genet* 1986; 1 Suppl: 183-94.
22. Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(2): 61-5.
23. Krajnc N, Župančič N, Oražem J. Epilepsy treatment in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2011; 26 (11): 1429-33.
24. Huppke P, Köhler K, Brockmann K, Stettner GM, Gärtner J. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11(1): 10-6.
25. Julu POO, Engerström IW, Hansen S, Apostopoulos F, Engerström B, Pini G, Delamont RS, Smeets EE. Cardiorespiratory challenges in Rett's syndrome. *Lancet* 2008; 371(9629): 1981-3.
26. Goyal M, O'Riordan MA, Wiznitzer MJ. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett syndrome. *Child Neurol* 2004; 19(8): 588-91.
27. Krajnc N. Severe respiratory dysrhythmia in Rett syndrome treated with topiramate. *J Child Neurol*; 0883073813508313, [Epub ahead of print].

Kontaktna oseba/Contact person:

Asist. Natalija Kranjc, dr. med.

Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1525 Ljubljana

Slovenija

Email: natalija.krajnc@mf.uni-lj.si

Prispelo/Received: 31. 1. 2014

Sprejeto/Accepted: 17. 3. 2014