

# LA VARIANTE CONGENITA DELLA SINDROME DI RETT: DESCRIZIONE CLINICA E DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMICO

*Congenital variant of Rett syndrome: clinical and autonomic description*

G. Pini  
S. Bigoni<sup>1</sup>  
A. Ferlini<sup>1</sup>  
S. Carturan<sup>1</sup>  
I. Baldi  
B. Felloni  
M.F. Scusa  
P. Di Marco  
P.O.O. Julu<sup>2</sup>  
I. Witt Engerström<sup>3</sup>  
S. Hansen<sup>4</sup>  
F. Apartopoulos<sup>4</sup>  
B. Engerström<sup>3</sup>  
R.S. Delamont<sup>5</sup>  
E.E.J. Smeets<sup>6</sup>  
L. Curfs<sup>6</sup>  
A. Berardinelli<sup>7</sup>  
S. Orcesi<sup>7</sup>  
A. Romanelli<sup>8</sup>  
F. Bianchi<sup>8</sup>  
M. Zappella

Centro di riferimento regionale della Sindrome di Rett, Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU), Italia; <sup>1</sup> Genetica Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Italia; <sup>2</sup> Wingate Institute of Neurogastroenterology, Queen Mary School of Medicine and Dentistry, Whitechapel, London, UK; <sup>3</sup> Swedish Rett Centre, Östersund, Sweden; <sup>4</sup> Institute of Neurological Sciences, South Glasgow University Hospitals, Glasgow, UK; <sup>5</sup> Department of Clinical Neuroscience, Institute of Psychiatry, King's College, London, UK; <sup>6</sup> Department of Clinical Genetics, Academic Hospital, Maastricht, The Netherlands; <sup>7</sup> Istituto Neurologico Mondino, Pavia, Italia; <sup>8</sup> CNR - Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa, Italia

## PAROLE CHIAVE

Sindrome di Rett - Variante congenita - Gene MECP2s

## KEY WORDS

Rett syndrome - Congenital variant - MECP2s gene

## RIASSUNTO

**Introduzione.** La sindrome di Rett (RTT) è un disturbo dello sviluppo neurologico, la cui variante congenita è caratterizzata da precoce ritardo psicomotorio, ipotonia, alterazione elettroencefalografiche, assenza dell'iniziale tipico periodo asintomatico.

**Materiali e metodi.** Campione di 7 bambine con variante congenita di RTT afferite al "Centro di riferimento regionale della Sindrome di Rett" dell'Ospedale Versilia e all'Università di Ferrara, dal 2006 ad oggi. Sono stati raccolti i dati clinici e compilato l'"International Scoring System". A supporto della diagnosi, eseguita l'analisi molecolare del gene MECP2. In 4 soggetti effettuata valutazione del sistema nervoso autonomo con Neuroscope.

**Risultati.** L'età media del campione è di 3 anni e ½. I soggetti presentano: normale circonferenza cranica alla nascita, con successiva decelerazione nella maggior parte dei casi; anomalie non-specifiche dello sviluppo precoce; grave deficit cognitivo; stereotipie; parametri auxologici sopra il 50° centile in 4 casi. Il pattern elettroencefalografico in quasi tutti mostra anomalie. Il grado di compromissione risulta grave in 4 casi.

Il fenotipo cardiorespiratorio maggiormente rappresentato è "forzato". Tutte le pazienti presentano mutazioni MECP2.

**Discussione.** La variante congenita è stata riscontrata nel 5,8% dei soggetti con RTT afferiti. Una mutazione del gene MECP2 è stata identificata in tutti i casi. Questa variante di RTT sembra essere parte della forma classica, ma con insorgenza più precoce e decorso più severo.

## SUMMARY

**Introduction.** Rett syndrome (RTT) is a neurodevelopmental disorder, affecting mainly females. The congenital variant of RTT is characterized by an early psychomotor delay, hypotonia, electroencephalographic abnormalities.

**Methods.** Our sample consisted of 7 girls with congenital variant of RTT followed by the "Regional Referring Centre of RTT" at the Versilia Hospital and at the University of Ferrara from 2006 to today. We collected clinical data from each subject and we compiled the "International Scoring System". The diagnosis was supported by molecular investigation of the gene MeCP2. In 4 subjects an evaluation of the autonomic system was performed using Neuroscope.

**Results.** The average age of sample was 3½ years. The subjects presented: normal head circumference at birth, with subsequent, but not in all cases, deceleration, non-specific abnormalities of early psychomotor development; compromised cognitive function; stereotypies, auxological parameters above the 50<sup>th</sup> centile in 4 cases. The electroencephalographic pattern in almost all subjects showed anomalies. The degree of impairment was severe in 4 cases.

The cardiorespiratory phenotype was represented in the most part as "forceful" breather. All cases had mutations of MeCP2 gene.

**Discussion.** We have seen the congenital form in 5,8% of all the RTT subjects referred to us. A mutation in the gene MeCP2 was identified in each case. This variant seems to be part of the classical form but with an earlier onset and more severe overall.

## INTRODUZIONE

La sindrome di Rett (RTT) è un grave disturbo dello sviluppo neurologico, predominante nel sesso femminile, caratterizzato da un ampio spettro di manifestazioni cliniche. Nella forma classica, dopo un periodo di normale sviluppo, i pazienti mostrano una perdita progressiva delle funzioni intellettive, delle competenze comunicative, delle abilità fini e grosso motorie, una decelerazione della crescita cranica, e successiva comparsa di stereotipie manuali<sup>1</sup>. Accanto alla forma classica esistono varianti della RTT che comprendono: la variante di Zappella o *con linguaggio preservato* (PSV), in cui dopo alcuni anni di decorso si verifica un graduale miglioramento sia nell'uso delle mani che nella comunicazione con la comparsa successiva di un linguaggio che può essere fatto di singole parole o anche di frasi complete e complesse; la *variante congenita* (variante di Rolando) con ritardo psicomotorio evidente dalla nascita; la *variante frusta*, caratterizzata da un quadro generale più sfumato; la *variante di Hagberg*, in cui le manifestazioni cliniche hanno una insorgenza in un'epoca più tardiva, la variante con *esordio precoce delle crisi* (variante di Hanefeld) con comparsa delle crisi epilettiche prima della regressione<sup>1,6</sup> e infine la *variante maschile*<sup>7,9</sup>.

La variante congenita della RTT è stata inizialmente descritta da Rolando nel 1985<sup>10</sup>. In questa forma le bambine sin dai primi mesi di vita presentano un ritardo psicomotorio, ipotonia e alterazioni elettroencefalografiche, senza evidenza di epilessia precoce.

La frequenza di tale variante è di circa il 4,9%, come riportato in letteratura, sebbene sottostimata<sup>2,4,10-13</sup>. Non in tutti i casi di variante di Rolando sono state identificate mutazioni del gene MECP2; in uno studio del '99<sup>14</sup> viene descritta una bambina con questa variante che presentava una delezione della porzione distale del braccio corto del cromosoma 3; recentemente sono stati riportati due casi di pazienti affette dalla variante congenita di RTT con mutazioni troncanti del gene FOXP1, che codifica per un repressore trascrizionale cerebrale e gioca un ruolo essenziale nello sviluppo precoce<sup>15</sup>.

## MATERIALE E METODI

Nel presente studio sono state selezionate 7 bambine con RTT variante congenita su un totale di 120 di casi afferiti al "Centro di Riferimento Regionale per la Sindrome di Rett" dell'Ospedale "Versilia" di Lido di Camaiore e all'Università degli studi di Ferrara da ottobre 2006 a luglio 2009. La diagnosi è stata formulata in accordo ai criteri internazionali, attualmente riconosciuti dalla letteratura specialistica. In tutti i soggetti la diagnosi clinica è stata completata con un'indagine molecolare di studio del gene MECP2. Il protocollo di valutazione ha previsto:

- valutazione neuropsichiatrica con realizzazione di una cartella clinica ed esame neurologico;
- compilazione di una scheda di valutazione delle caratteristiche personali e patologiche, strumento internazionalmente<sup>16</sup> riconosciuto: l'International Scoring System (ISS);
- valutazione del fenotipo cardio-respiratorio con il *Neuroscope* (Medifit Instruments Ltd, London, UK)<sup>17-18</sup>.

L'*International Scoring System* è una scala costituita da 21 items, relativi a 21 caratteristiche tipiche della Sindrome di Rett, distribuiti in 5 sottoscale: "Crescita e Sviluppo" (circonferenza cranica e progressione dello sviluppo nel primo anno di vita, circonferenza cranica, peso, altezza attuali), "Apparato Muscolo-Scheletrico" (tono muscolare, scoliosi, contratture articolari), "Motricità" (deambulazione, stereotipie manuali, disturbi del movimento, uso volontario delle mani), "Compromissione Corticale" (epilessia, grado di disabilità mentale, sviluppo del linguaggio) e "Compromissione Funzioni Autonomiche" (disturbi della masticazione-deglutizione, disritmia respiratoria, circolazione periferica, agitazione psicomotoria, ritmo sonno/veglia). Per ogni item viene attribuito un punteggio da 0 a 2: "0" corrisponde ad "assenza del sintomo", "1" ad un sintomo lieve o intermittente, "2" a presenza dominante o costante. Un punteggio compreso tra "0-15" corrisponde ad un livello di gravità "lieve"; un punteggio tra "16-20" ad un livello di gravità "medio" e un punteggio "> 20" ad un livello "grave".

Il *Neuroscopio* è uno strumento importante nel classificare e comprendere molto fenomeni clinici osservati

nelle bambine RTT. La valutazione consiste nel monitoraggio quantitativo e qualitativo della maturazione cerebrale e dello sviluppo nella sindrome di Rett, attraverso una procedura non invasiva, in cui vengono registrate le seguenti funzioni: funzioni cardiorespiratorie, tono vagale cardiaco (CVT), frequenza cardiaca (FC), segni vitali respiratori (frequenza e modelli respiratori,

pressione parziale transcutanea di ossigeno ( $pO_2$ ) e anidride carbonica ( $pCO_2$ ) e parametri antropometrici come la circonferenza cranica occipito-frontale (COF), indici di altezza e massa corporea (BMI). A tutto questo viene unita una registrazione elettroencefalografica. L'esame dura un'ora, viene videoregistrato e tutti i parametri vengono misurati in tempo reale e simulta-

**TAB. I. Caratteristiche cliniche e strumentali del campione.**

	<b>Pz 1</b>	<b>Pz 2</b>	<b>Pz 3</b>	<b>Pz 4</b>	<b>Pz 5</b>	<b>Pz 6</b>	<b>Pz 7</b>
COF nascita	35 cm	35 cm	35 cm	norma	33,5 cm	33 cm	31,5 cm
Peso alla nascita	- °	3480 g	3260 g	-	-	2940 g	2550 g
Decelerazione crescita COF	Si	Si	No	No	No	No	-
Alla nascita/ periodo postnatale	Distress. resp. O <sub>2</sub> terapia. tremori agli arti nei primi mesi	Atteggiamento in torcicollo, poi al VII mese rallentamento motorio/relaz	Tremori, scarsa risposta al Boel test	Piedi vari-supinati e ipotonia neonatale	Nella norma	Asfissia alla nascita, ipotonia a 9 mesi	Nella norma
Sviluppo psicomotorio							
Stereotipie manuali	Si	+ Mano-bocca	+ Mano-bocca	++ Mano-bocca, lavaggio	No	++ Lavaggio, mano-bocca	Si
Utilizzo delle mani	↓	↓ A partire 15 mesi	↓ A partire 13 mesi	↓	↓	↓ A partire 13 mesi	Afferra oggetti pesanti
Fenotipo cardio-respiratorio	-	Flebile	Forzato	Forzato	-	Forzato	-
Epilessia	Si	No	No	No	No	Si	Si
EEG	PO regioni fronto-centro-temporali	PO regioni fronto-centrali	PO regioni frontali (> dx)	Anomalie epilettiformi in reg centrali (> sn)	-	Punte difasiche > centro-temporali	PO, onde aguzze, > reg. ant e alterna prevalenza di lato
Tipo di mutazione	R168X	R270X	T158M	R106W	Ins/ dupGGCCex3	T158M	R255X
RMN encefalo	-	Iperint. lieve SB reg subinsulare bilat e periv post	Iperint. lieve SB reg periv sede trigonale post bilat	Normale	-	-	Normale
COF: circonferenza fronto-occipitale; EEG: elettroencefalogramma; PO: punte-onde; RMN: risonanza magnetica nucleare; ° Vedi testo.							

neamente. L'analisi computerizzata delle varie tracce fornisce, oltre che la misurazione delle singole anomalie (presenza, durata nell'unità di tempo, percentuale, etc), l'indicazione di un fenotipo cardiorespiratorio per ogni paziente (flebile, forzato, apneustico).

## RISULTATI

Nel nostro studio la percentuale della variante congenita è risultata essere di 5,8% sul totale di bambine RTT.

L'età media del campione alla valutazione clinico-strumentale è di 3 anni e mezzo (range 2-6 anni). Si tratta pertanto di pazienti che sono giunte in consultazione in epoca precoce. Tutte le pazienti presentavano mutazioni del gene MECP2 e specificatamente: "missenso" in 2 bambine (R160W, T158M), "non senso" in 4 (R168X, R168X, R255X, R270X), e "frameshift" in 1 caso (ins/dupGGCCex4).

Alla nascita tutte le pazienti presentavano una circonferenza cranica (COF) nella norma. Il peso alla nascita è stato riportato in 4 casi e risultava nella norma, mentre negli altri il dato non era disponibile.

In epoca post natale solo 2 bambine hanno mostrato una evidente decelerazione della crescita della COF, in 4 bambine sarebbe progredita regolarmen-

te e in 1 bambina il dato è dubbio. Alla nascita 2 bambine hanno presentato segni di sofferenza neonatale (asfissia); 3 casi mostravano alcune anomalie neurologiche quali atteggiamento in torcicollo, tremori, varo-supinazione dei piedi, mentre in 2 casi non erano evidenti alterazioni dello sviluppo. Lo sviluppo psicomotorio successivo è stato caratterizzato da importante ritardo; il tono muscolare era ridotto: quasi tutte le bambine presentavano infatti ipotonia generalizzata. La deambulazione autonoma è stata acquisita solo da una bambina, ma era comunque compromessa. L'utilizzo volontario delle mani si è ridotto in quasi tutti i casi a partire dai 13-15 mesi, soltanto una bambina ha mantenuto la capacità di afferrare oggetti anche pesanti. In riferimento alle stereotipie manuali, 4 soggetti presentavano movimenti a tipo lavaggio e mano-bocca, 2 soggetti movimenti di altro tipo e 1 soggetto non presentava stereotipie evidenti. Lo sviluppo cognitivo, valutato mediante l'osservazione clinica diretta, risultava compromesso in tutti i casi. Il linguaggio espressivo era assente in 5 soggetti, mentre 2 bambine producevano poche parole singole.

Una diagnosi di epilessia è stata formulata soltanto in 3 soggetti di cui 1 ha presentato convulsioni a 7 mesi di vita. Il pattern elettroencefalografico in 6 soggetti

TAB. II. Sviluppo psicomotorio.

Caratteristiche	Pz 1	Pz 2	Pz 3	Pz 4	Pz 5	Pz 6	Pz 7
Tono muscolare	Lieve alterazione del tono	Grave ipotonia	Grave ipotonia	Grave ipotonia	Grave ipotonia	Ipotonia assiale con ipertono distale	Ipotonia generalizzata
Scoliosi	No	Lieve scoliosi lombare	No	Scoliosi toraco-lombare	No	Grave scoliosi toraco-lombare	Lieve scoliosi
Deambulazione autonoma	No	No	No	No	Compromessa	No	No
Linguaggio	Assente	Lallazione	Assente	Assente	Alcune parole	Assente	Alcune parole
Sviluppo cognitivo	RM grave	RM moderato	RM moderato	RM grave	RM moderato	RM grave	RM moderato
Crescita somatica	P < 3°ct, H 3-10°ct	P, H > 10°ct	P, H < al 3°ct	P, H > 10°ct	P, H < 3°ct	P > 10°ct, H 3-10°ct	P, H > 10°ct

P: peso; H: altezza; ct: centile; RM: ritardo mentale.

**TAB. III.** Caratteristiche relative al sistema nervoso autonomo.

Caratteristiche	Pz 2	Pz 3	Pz 4	Pz 6
CVT quiete	22	6	3	3
CVT max	70	20	83	20
Breath hold %	0,7	13	2,4	9,3
Apnea %	0	0	1,1	11,4
Tachipnea %	12	18,7	18,8	9,8
Manovra Valsalva %	1,08	0	2,2	4,1
Durata anomalie %	65,3	44,16	54	71,9
Fenotipo	Flebile	Forzato	Forzato	Forzato
CVT: tono vagale cardiaco				

evidenziava punte-onda, punte o anomalie diffuse a prevalente localizzazione fronto-centro-temporale, in 1 caso non era disponibile.

Il quadro di RMN encefalo mostrava in 2 casi lieve iperintensità della sostanza bianca, una in regione subinsulare bilaterale e periventricolare posteriore ed una in regione periventricolare e in sede trigonale posteriore bilaterale. In 2 casi non era evidente alcuna alterazione, in altri 3 non è stato valutato.

L'accrescimento staturponderale è risultato maggiore del 10° centile in 4 pazienti, in 2 casi era minore del 3° centile e in 1 caso il peso era inferiore al 3° centile, mentre l'altezza risultava tra il 3°-10° centile (Tabb. I, II).

Il fenotipo cardiorespiratorio evidenziato mediante l'esecuzione dell'esame neuroscopico è risultato di tipo flebile in 1 caso e di tipo forzato in 3 casi; in 3 casi l'esame non è stato eseguito. Il tono vagale cardiaco, registrato in stato di quiete, risultava in media di 8,5, con un range compreso tra 3-22 (lvs: 6-19). Le anomalie respiratorie più frequentemente rappresentate erano: tachipnea (media del 16,24%), breath hold (5,64%), apnea (3,44%) e manovra di Valsalva (1,81%).

Nella Tabella III sono riassunte le caratteristiche del rapporto autonomo per ogni paziente.

Il grado di compromissione, valutato secondo la scala "clinical score", è risultato di grado lieve in 1 caso (punteggio 13), medio in 2 casi (range 18-19) e di grado grave in 4 casi (range 21-24).

## DISCUSSIONE

La percentuale della variante congenita è simile a quella riportata in letteratura, che è di circa 4,9%.

Dalla descrizione di questo campione di pazienti, emerge che la variante congenita di RTT presenta un fenotipo clinico caratterizzato da:

- normale COF alla nascita (tranne 1 caso di microcefalia), con successiva non costante decelerazione;
- anomalie aspecifiche precoci dello sviluppo psicomotorio, con presenza di importante ipotonia generalizzata e assenza di acquisizione della deambulazione autonoma in quasi tutti i casi;
- deficit cognitivo severo con assenza di linguaggio;
- riscontro di valori di peso/altezza superiori al 50° centile, tranne 3 casi;
- evidenza di stereotipie manuali a tipo lavaggio e mano-bocca;
- presenza di anomalie elettroencefalografiche;
- presenza di anomalie respiratorie, tranne in un caso.

In riferimento alla RTT classica, in queste pazienti non è possibile identificare un periodo di regressione dato il riscontro di anomalie neurologiche in epoca precoce associate a ipotonia. Inoltre l'outcome motorio sembra peggiore in quanto quasi tutte le pazienti non sono in grado di deambulare autonomamente. Un'altra carat-

teristica differenziale è costituita da una crescita somatica che rientra nella norma, mentre nelle pazienti con RTT classica viene di solito riportato un ipoaccrescimento staturponderale. Concordanti risultano invece la presenza di stereotipie manuali, il deterioramento mentale con assenza di linguaggio e le anomalie di tipo respiratorio.

Nel nostro studio, inoltre, tutte le pazienti mostrano una mutazione a carico del gene MECP2, mentre in letteratura viene evidenziato un minor riscontro di detta mutazione rispetto alla forma classica. In alcuni lavori

vengono riportate infatti percentuali comprese tra il 10 e il 20%<sup>11</sup>.

## CONCLUSIONI

In base a queste caratteristiche cliniche e alla diversa frequenza delle mutazioni MECP2 la variante congenita di RTT si configura sempre più come un'entità autonoma rispetto alla forma classica. Ulteriori studi saranno comunque necessari per una migliore definizione diagnostica.

## BIBLIOGRAFIA

- Hagberg B, Goutieres F, Hanefeld F, et al. *Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion*. Brain Dev 1985;7:372-3.
- Goutieres F, Aicardi J. *Atypical forms of Rett syndrome*. Am J Med Genet 1986;1(Suppl):183-94.
- Hagberg BA *Rett syndrome-clinical and biological aspects*. London: McK-eith press 1993.
- Hagberg BA, Skjeldal OH. *Rett variants: a suggested model for inclusion criteria*. Pediatr Neurol 1994;11:5-11.
- Hanefeld F. *The clinical pattern of the Rett Syndrome*. Brain Dev 1985;7:320-5.
- Zappella M, Meloni I, Longo I, et al. *Study of MECP2 gene in Rett syndrome variants and autistic girls*. Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet) 2003;119B:102-7.
- Villard L. *MECP2 mutations in males*. J Med Genet 2007;44:417-23.
- Campos M Jr, Abdalla CB, dos Santos AV, et al. *A MECP2 mutation in a highly conserved aminoacid causing mental retardation in a male*. Brain Dev 2009;3:176-8.
- Sartori S, Di Rosa G, Polli R, et al. *A novel CDKL5 mutation in a 47,XXY boy with the early-onset seizure variant of Rett syndrome*. Am J Med Genet A 2009;149:232-6.
- Rolando S. *Rett Syndrome: report of eight cases*. Brain Dev 1985;7:290-6.
- Huppke P, Laccone F, Kramer N, et al. *Rett Syndrome: analysis of MECP2 and clinical characterization of 31 patients*. Human Molecular Genetics 2000;9:1369-75.
- Pozzi MC, Rosemberg S. *Clinical and epidemiological aspects in a Brazilian institution*. Arq Neuropsiquiatr 2003;61:909-15.
- Fukuda T, Yamashita Y, Nagamitsu S, et al. *Methyl-CpG binding protein 2 gene (MECP2) variations in Japanese patients with Rett syndrome: pathological mutations and polymorphisms*. Brain Dev 2005;27:211-7.
- Wahlstrom J, Uller A, Johannesson T, et al. *Congenital variant Rett syndrome in a girl with terminal deletion of chromosome 3p*. J Med Genet 1999;36:343-5.
- 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.
- Kerr AM, Nomura Y, Armstrong D, et al. *Guidelines for reporting clinical features in cases with MECP2 mutations*. Brain Dev 2001;23:208-11.
- Julu PO, Engerström IW, Hansen S, et al. *Cardiorespiratory challenges in Rett's syndrome*. Lancet 2008;371:1981-3.
- Julu PO, Kerr AM, Apartopoulos F, et al. *Characterisation of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder*. Arch Dis Child 2001;85:29-37.

**Corrispondenza:** Giorgio Pini, Azienda USL n. 12 di Viareggio, Ospedale "Versilia", via Aurelia 335, 55043 Lido di Camaiore (LU) - Tel. +39 0584 6059552 - E-mail: g.pini@usl12.toscana.it