

# SINDROMUL RETT

## *Rett syndrome*

**Dr. Andrei Zamfirescu**

*Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică, Spitalul Clinic de copii  
„Dr. Victor Gomoiu“, București*

### REZUMAT

În lucrare sunt prezentate: istoricul acestei entități descrise de neuropediatru vienez Andreas Rett în 1966; datele genetice; neuropatologia și fiziopatologia; aspectele clinice; formele clinice atipice ale acestei entități; investigații (EEG, imagistica funcțională și neurologică, anomaliile căii dopaminergice și endorfinelor); tratamentul.

**Cuvinte cheie:** sindromul Rett, endorfine, tablou clinic, tratament

### ABSTRACT

Rett syndrome, a neurodegenerative disorder, occurs almost exclusively in female children and has an incidence of 1/15.000.

Development proceeds normally until 1 year of age when regression of language and motor milestones and acquired microcephaly become apparent. An ataxic gait or fine tremor of hand movements is an early neurologic finding. Most children develop peculiar sighing respirations with intermittent periods of apnea that may be associated with cyanosis.

The hallmark of Rett syndrome is repetitive hand-wringing movements and a loss of purposeful and spontaneous use of the hands which may not appear until 2-3 years of age.

Autistic behavior is a typical findings in all patients. Generalized tonic-clonic convulsions occur in the majority and are usually well controlled by anticonvulsivants. Feeding disorders and poor weight gain are common. Several studies have shown elevated CSF levels of endorphins in Rett syndrome. Trials of opiate receptor-blocking agents (e.g., naltrexone) have improved the apnea and behavior abnormalities in some patients. After the initial period of neurologic regression, the disease process appears to plateau, with a persistence of the autistic behavior.

**Key words:** Rett syndrome; endorphins, clinical manifestations, treatment

Accastă entitate, descrisă în 1966 de un neuropediatru vienez, Andreas Rett, și prezentată ca atrofie cerebrală cu hiperamonemie la fete, n-a fost clar identificată și recunoscută decât câțiva ani mai târziu, de Hagberg, Aicardi, Dias și Ramos (1983) prin publicarea unor cazuri observate în Suedia, Franța și Portugalia.

De atunci, numeroase cazuri au fost identificate la fete, cazuri considerate până atunci ca sindroame autiste. Evidența unei tulburări majore a comunicării explică tendința actuală de a nu mai considera sindromul Rett ca o encefalopatie degenerativă, ci mai degrabă o tulburare gravă și globală a dezvoltării sistemului nervos central (SNC).

Sindromul Rett afectează aproape în exclusivitate fetele și, după cercetări multiple genetice, anomalia a fost izolată pe cromozomul X.

### DATE GENETICE

Până la descoperirea anomaliilor cromozomiale, mai multe argumente pledau în favoarea originii genetice a sindromului Rett:

- sindromul Rett afectează aproape exclusiv sexul feminin;
- gemenele monozigote cunoscute sunt ambele purtătoare ale sindromului; în timp ce

Adresă de corespondență:

Dr. Andrei Zamfirescu, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia Nr. 21, Sector 2, București

la gemenele dizigote numai o singură fată este afectată;

- omogenitatea maladiei este compatibilă cu o boală genetică.

Modul de transmitere obișnuit al maladiilor monogenice nu se poate aplica sindromului Rett. Din studiile citogenetice și de biologie moleculară efectuate pe cromozomul X în sindromul Rett, ipoteza unei disomii monoparentale poate fi eliminată.

În schimb, o inactivare parțială preferențială a cromozomului X patern, a fost demonstrată recent, lăsând să se presupună că acesta este implicat în acest sindrom (Camus P și colab, 1996). Se poate evoca posibilitatea unei neomutații pe cromozomul X matern cu efect letal la băieți. Studii demografice realizate în Suedia evidențiază prezența de regiuni rurale în care sindromul Rett este mai frecvent observat. În aceste regiuni s-a găsit un strămoș comun pentru două perechi cu sindrom Rett. Acest fapt lasă să se presupună o transmitere pe mai multe generații a unei gene, transmitere care nu s-ar manifesta decât în anumite condiții (Akesson HO și colab, 1992).

*Modelul Erika Buhler*, după care o genă ar fi purtată de cromozomul X, o alta de un autozom, ar putea fi aplicat la formele spontane, ca și la cazurile rare familiale (Buhler EM și colab, 1990).

Gena pentru sindromul Rett a fost identificată în 1999 (Amir RE și colab), fiind situată pe brațul lung al cromozomului X – Xq28. Ea a fost denumită MeCP2. Această genă codifică o proteină metilată – „methylated CpG-binding protein 2”. Aceasta este una din cele 4 proteine care se leagă selectiv de ADN-ul metilat și mediază regresia transcripțională (interacționează cu co-represorul Sin3A/histona, care determină deacetilarea histonelor, acestea fiind implicate în transformarea structurii cromatinei active într-o stare inactivă).

## FIZIOPATOLOGIE

Gena MeCP2 are o expresie largă și este abundentă în creier. Amir și colab (1999) au arătat că mutațiile genei apar în majoritatea cazurilor *de novo*, pe cromozomul X parental, la 70-80% dintre pacienții cu sindrom Rett. Au fost raportate peste 200 de mutații de-a lungul genei, incluzând anomalii nonsens sau cu sens greșit.

Cu toate că majoritatea mutațiilor MeCP2 sunt letale la băieți, Dotti și colab (2002) au găsit 6 băieți cu retard mental și parapareză spastică la care existau mutații punctiforme ale genei. Alți pacienți de sex masculin aveau autism, retard mental și sindrom Angelman-like, majoritatea prezentând mozaicism.

## DATE DE NEUROLOGIE

Decelerarea creșterii perimetrului cranian observată după primul an de viață corespunde unei atrofii cerebrale difuze, importante, ce interesează mai ales substanța cenușie. Aceasta pare să fie legată de o anomalie a factorului de creștere nervos. În prezent, mecanismele moleculare ce privesc factorii trofici care joacă un rol în dezvoltarea cerebrală sunt insuficient cunoscuți. Incriminarea proteinei b-cl2, factor esențial în derularea procesului apoptozei, presupus în creierul fetelor cu sindrom Rett, nu a fost confirmată. Constatarea de arborizații dendritice, anormal de sărace în unele arii corticale, absența acestora în alte arii, au pus în discuție o oprire a procesului de aferență necesară continuării dezvoltării armonioase a creierului (Belichenko P și colab, 1994). Această constatare a fost corelată cu unele aspecte evidențiate de investigațiile imagistice funcționale; datele privesc mai ales tehnica SPECT. La fetele cu sindrom Rett, în vârstă de 2-3 ani, s-a vizualizat o hipoperfuzie, în același timp, în ariile prefrontale și în partea înaltă a trunchiului cerebral; acest model de perfuzie este comparabil cu cel observat la sugarii de 2-3 luni (Uvebrant P și colab, 1993).

S-au remarcat, de asemenea, o reducere a pigmentării *locus-ului niger*, evocatoare de anomalii ale căii dopaminergice și diminuarea numărului de celule ce aparțin sistemului cholinergic! Cercetările asupra metaboliților dopaminei, serotoninei și noradrenalinei au adus date contradictorii. Anomaliile constatate pot de fapt să fie consecința derulării maladiei, și nu cauza.

## ASPECTE CLINICE

Sindromul Rett există în diferite părți ale lumii. Prevalența sa în Europa ar fi de aproximativ de 1/15.000.

La reuniunea internațională de la Viena privind sindromul Rett s-au stabilit criteriile de diagnostic (Hagberg B, 1993); unele criterii sunt considerate ca indispensabile (tabelul 1).

**Tabelul 1.** Criterii necesare pentru diagnosticul sindromului Rett

1. Perioadele pre- și perinatală aparent normale.
2. Dezvoltarea psihomotorie aparent normală până la vârsta de 6 luni.
3. Perimetrul cranian normal la naștere.
4. Încetinirea creșterii perimetrului cranian (între 6 luni și 4 ani).
5. Pierderea utilizării voluntare a mâinilor (între 6 și 30 de luni) asociată cu tulburări de comunicare și cu desocializare.

6. Absența dezvoltării limbajului sau dezvoltarea unui limbaj rudimentar asociată cu retard psihomotor sever.
7. Mișcări stereotipe cum ar fi strănutul și desfăcutul pumnului, aplaudare, grimase și automatisme de frecare – spălatul mâinilor, apărute după pierderea îndemânării.
8. Apraxia mersului și apraxia/ataxia trunchiului între 1 an și 4 ani.
9. Diagnostic ferm în așteptare până la vârsta de 2-5 ani.

Altele reprezintă un ajutor pentru susținerea diagnosticului (tabelul 2). Au fost, de asemenea, definite criteriile de excludere (tabelul 3).

**Tabelul 2.** Criterii de susținere a diagnosticului în sindromul Rett

**Disfuncție respiratorie**

Episoade de apnee în perioadele de veghe  
Hiperventilație intermitentă  
Episoade de oprire a respirației (breath-holding)  
Expulzie forțată de aer sau de salivă

**Anomalii electroencefalografice**

Activitate de fond lentă în stare de veghe și încetinirea lentă a ritmului (3-5 Hz)  
Descărcări paroxistice cu aspect iritativ, cu sau fără convulsii clinice

**Epilepsie**

**Spasticitate, adesea asociată cu atrofi musculară și distonie**

**Tulburări vasomotorii periferice**

**Scolioză**

**Întârziere a creșterii**

**Picioare hipotrofice**

**Tabelul 3.** Criterii de excludere în sindromul Rett

Retard al creșterii intrauterine  
Organomegalie sau alte semne de boală de teaurizare  
Retinopatie sau atrofi optică  
Microcefalie congenitală  
Semne evocatoare de leziuni cerebrale câștigate în perioada perinatală  
Semne ale unei maladii metabolice identificabile sau ale unei maladii neurologice progresive  
Maladie neurologică câștigată ca urmare a unei infecții severe sau a unui traumatism cranian

Alte semne permit suspectarea diagnosticului, înscriindu-se într-un profil evolutiv particular caracteristic al afecțiunii (tabelul 4) (Hagberg B, 1995).

**Tabelul 4.** Sindromul Rett: stadii evolutive

**Stadiul I: Stagnare precoce în dezvoltare**

Debut: 6-18 luni  
Oprirea dezvoltării: stagnare  
Diminuarea interesului pentru jucării și anturaj

**Hipotonie**

Întârzierea creșterii craniului

Durata: luni de zile

**Stadiul II: Regres rapid**

Debut: 1-3 ani

Regres rapid; deteriorarea comportamentului

Pierderea abilității de utilizare a mâinilor cu scop definit

Convulsii

Stereotipii ale mâinilor: strânsul pumnilor, aplaudatul,

poșnitul mâinilor și grimase

Manifestări autistice

Pierderea limbajului expresiv

Motricitate stângace

Insomnie

Comportament autoagresiv (mușcarea degetelor, palmuirea feței)

EEG – încetinirea ritmului de fond, vârfuri-undă focale sau multifocale

Durata: câteva săptămâni sau luni

**Stadiul III: Stabilizare aparentă**

Debut: 2-16 ani

Retard mental sever/demență aparentă

Regresia trăsăturilor autistice

Convulsii

Stereotipii tipice ale mâinilor

Spasticitate, ataxie, apraxie

Disfuncție respiratorie

Pierdere în greutate în ciuda unui apetit excelent

Scolioză precoce

EEG: dispariția treptată a ritmului posterior, încetinire generalizată, anomalii paroxistice convulsivante activate de somn

Durata: câteva luni până la ani de zile

**Stadiul IV: Deteriorare motorie tardivă**

Debut: după vârsta de 12 ani

Pierderea motricității (utilizarea unui fotoliu rulant)

Scolioză, atrofi musculară, rigiditate

Sindroame piramidale și extrapiramidale marcate

Retard al creșterii

Absența virtuală a limbajului expresiv și receptiv

Ameliorarea contactului vizual

Epilepsie mai puțin severă

Tulburări trofice la nivelul picioarelor

EEG: organizare de fond săracă, lentoare marcată, vârfuri polifocale, vârfuri-undă lente, activare prin somn

Durata: ani de zile

**Dezvoltarea în cursul primelor luni de viață**

**pare normală.** Cel mult se poate remarca faptul că unele fetițe sunt prea calme și mai degrabă hipotone. O oarecare „încetinire“ a dezvoltării psihomotorii survine de fapt din al doilea semestru de viață. Fetițele nu merg în patru labe și se deplasează mult timp pe fese. Mersul fără sprijin este realizat tardiv. Unele fetițe (aprox. 20%) nu ating acest stadiu. Se remarcă, de asemenea, o anomalie a echilibrului. Toate aceste semne inițiale sunt însă atât de discrete, încât de cele mai multe ori, sunt neglijate.

În cursul celui de-al doilea an de viață survine o fază care este dominată de preocuparea accentuării anturajului față de copilul cu sindrom Rett. În câteva luni, frecvent câteva săptămâni și uneori

chiar câteva ore, părinții asistă la pierderea interesului copilului față de tot ce este în jur, a folosirii celor câteva cuvinte pe care copilul le utiliza anterior. Fapt foarte important, fetițele își pierd buna abilitate de a folosi mâinile, uneori plâng fără motiv aparent, într-un mod brutal și prelungit. Puțin câte puțin, în anii care urmează se notează pierderea abilității de a folosi mâinile, stereotipiile care înlocuiesc gesturile adaptate devin mai numeroase și mai bogate. Modelul stereotipiilor efectuate cu mâinile sunt proprii fiecărei fetițe bolnave. Frecvente pe linia mediană a corpului, mișcările au aspect de frecare a mâinilor, de spălare a mâinilor, de rigurozitate. Cel mai frecvent, stereotipiile privesc mișcarea mână-gură. Sugerea mâinilor poate antrena leziunile cutanate. Mai rar, mișcările se efectuează la fiecare mână, de o parte și de alta a corpului (mișcări de fărâmițare, de flexie-extensie a degetelor pe palmă). În cursul acestei faze, fetițele sunt frecvent considerate ca autiste, din cauza faptului că ele se izolează de persoanele din jur. Se evidențiază, de asemenea, o decelerare a vitezei de creștere a perimetrului cranian; acesta, normal la naștere (criteriu de diagnostic), tinde să se micșoreze în primii ani de viață. Această fază de regresie rapidă durează de la câteva luni la câțiva ani (stadiul II). Retardul mental, absența limbajului și dificultățile motorii sunt evidente. În acest stadiu, uneori chiar în stadiul precedent, se notează diferite tipuri de fenomene paroxistice.

**Crizele epileptice.** Sunt de tip variat, fie parțiale, fie generalizate. Epilepsia poate fi dificil de controlat la unele fetițe, agravând considerabil handicapul. Crizele epileptice pot uneori precede orice alte manifestări ale sindromului Rett, când ele se traduc inițial prin tabloul de spasme infantile (sindrom West). O astfel de eventualitate clasează sindromul Rett în cadrul formelor sale atipice. În general, anomaliile EEG preced survenirea crizelor convulsive; ele sunt rar izolate, fără fenomene clinice critice. De la vârsta de 18 luni se poate observa un traseu lent și monomorf în stare de veghe. Mai târziu, între 3 și 8 ani, bufeurile de unde lente intermitente și ritmice se supraadaugă ritmului de fond. Anomaliile paroxistice sunt cel mai bine evidențiate în cursul somnului, sub forma de focare de vârfuri sau de vârfuri bilaterale.

**Anomaliile ritmului respirator.** Nu trebuie confundate crizele epileptice cu episoadele apneice și mai ales cu crizele postanoxice care pot să le succedă. Fetițele prezintă anomalii frecvente ale ritmului respirator, fie de tipul crizelor de apnee, fie, din contră, de tipul episoadelor de hiperventilație. Trebuie semnalată, de asemenea, posibilitatea

episoadelor de balansare abdominală în raport cu absorbția de cantități de aer, mai mult sau mai puțin importante.

**Bruxismul.** Este banal la copil, în cursul somnului. Survine în cursul stării de veghe și este, în particular, acut și realizează un zgomot dezagreabil. Se produce prin frecarea părții posterioare a maxilarelor care sunt menținute strâns.

**Tulburările de somn.** Se caracterizează prin stări de veghe nocturne repetate, survenind la 80-90% dintre copii, de episoade de hohote de râs foarte evocatoare.

Alături de manifestările paroxistice frecvente, pe prim plan se instalează semne neurologice cu aspect esențial de dispraxie și apraxie.

**Tulburările de mers.** Sunt caracteristice. Ataxia, bine descrisă de Hagberg (1995), este de fapt o dispraxie a trunchiului. Fetițele au mari dificultăți în păstrarea echilibrului în cursul ortostatismului. Tabloul este fără îndoială în raport cu o tulburare a aferențelor proprioceptive și este cu totul diferită de ataxia cerebeloasă. Pacientele au cu toate acestea o lărgire a bazei de susținere, ele se balansează frecvent de pe un picior pe altul înainte de a efectua pasul următor și au tendința de a se învârti în cerc.

**Praxiile buco-faciale.** Sunt perturbate și constau în dificultatea de masticatie și înghițire. Hiper-sialoreea este deseori în raport cu hipotonia musculaturii feței.

La examen se pot nota unele posturi distonice ale extremităților și apariția unui sindrom piramidal.

Cu toate acestea, în cursul fazei a 3-a, contactul se ameliorează printr-un mod particular de comunicare – *comunicare prin privire* – la cele mai multe fetițe. Privirea este strălucitoare, intensă, foarte diferită de aceea a pacientelor cu alte encefalopatii. Această anomalie traduce cu toate acestea o suferință cerebrală persistentă. Acest tip de fixare prin privire va persista în cursul fazei următoare din cauza absenței fenomenului degenerativ pe plan oftalmologic.

Ultima fază evolutivă denumită **faza de deteriorare motorie tardivă** se situează în a doua decadă (stadiul IV). Faza aceasta se caracterizează printr-o pierdere progresivă a motricității. Semnele piramidale sunt totdeauna prezente, dar ele nu sunt pe primul plan. Se instalează o distonie care poate fi focală sau generalizată, simetrică sau nu, dominând mai ales la extremități. Distonia împiedică mersul, la nivelul gâtului antrenează posturi de torșiune extrem de jenante sau devierea conjugată a ochilor. Mai târziu, tabloul neurologic evoluează

către un autentic *sindrom parkinsonian*. Astfel, hiperkineziei inițiale îi succede o bradikinezie manifestă. Scolioza este constantă în acest stadiu; aceasta constituie o complicație severă datorată gravelor deformații pe care le poate antrena. Scolioza poate apărea foarte curând la pacientele hipotone; ea rămâne moderată la fetele care au început deja să meargă. Scolioza realizează, de regulă, o deformație cu dublă curbură toraco-lombară. În acest stadiu tardiv de evoluție se notează, de asemenea, semne legate de afectarea sistemului nervos periferic, ce se traduce prin asocierea de amiotrofie peronieră și deformație *equin* de tip distonic. Se consideră că este vorba de o neuropatie axonală (Jellinger K și colab, 1990) sau de o implicare asociată a măduvei spinării și rădăcinilor (Oldfords A și colab, 1988). Se evidențiază, în fine, un retard al creșterii globale, care se instalează foarte curând, uneori paralel cu decelerarea creșterii perimetrului cranian. Picioarele sunt, în particular, mici; degetele de la picioare pot fi în hiperflexie. Picioarele sunt reci și de culoare albastruie. Se observă uneori anomalii ale pielii și unghiilor. Simpatetomia poate avea un efect benefic asupra acestui tip de tulburare.

Speranța de viață este variabilă. În țările scandinave, unele femei au depășit vârsta de 40 de ani. Trebuie subliniată și posibilitatea de moarte subită (Mancini J, 1998).

## FORME CLINICE ATIPICE

Alături de fenotipul descris, în prezent se subliniază unele forme clinice, care se disting de sindromul Rett clasic prin elementele precise.

S-au raportat astfel:

- *forme fruste*. Acestea au o evoluție mai lentă, cu manifestări clinice atenuate. Utilizarea mâinilor rămâne posibilă;
- *forme ce debutează prin epilepsie* (10% dintre cazuri). Ele par să corespundă sindromului Rett autentic. Evoluția cu o dezvoltare

normală este, în aceste forme, limitată la primele luni de viață;

- *forme cu conservarea limbajului*. Acestea sunt foarte limitate și discutabile;
- *forme cu debut congenital*. Acestea fac diagnosticul mult mai greu și sunt dificil de suspectat ca sindroame Rett.

Până la confirmarea biologică a diagnosticului trebuie să se considere aceste forme atipice ca aparținând sindromului Rett tipic (Mancini J, 1998).

## EXAMENE COMPLEMENTARE

Acestea au importanță în stabilirea diagnosticului diferențial și în cercetarea morfologică.

EEG realizată cu poligrafie demonstrează o alternanță a pauzelor respiratorii și tahipneelor fără modificări EEG concomitente, o „sărăcire“ a ritmului de bază și prezența în cursul somnului de bufeuri de vârfuri-undă generalizate cu o puternică activare a vârfurilor multifocale. Au fost descrise și aspecte apropiate hipoaritmiei și sindromului Lennox-Gastaut, precum și prezența de crize focale, absențe, status-absență, mioclonii, status mioclonic (Perrin Plouin et al, 2005).

Imagistica cerebrală evidențiază atrofie cerebrală nespecifică. Datele imagisticii funcționale și neurobiologiei trebuie considerate pentru moment ca instrumente de cercetare ce sugerează anomalii ale căii dopaminergice și endorfinelor (Chiron C. și colab, 1993).

## TRATAMENT

Scăderea în LCR a nivelului metaboliților sistemelor dopaminergic și cholinergic, creșterea frecvență a concentrației endorfinelor a determinat pe unii autori să recomande ca terapie naltrexonul. Din nefericire, rezultatele nu au fost concludente. Nu există deci un tratament etiologic în sindromul Rett. Este totuși important să se utilizeze o terapie simptomatică, atunci când este necesar (antiepileptice, terapia specifică a scoliozei...) și instituirea unui program educativ adaptat fiecărui caz.

## BIBLIOGRAFIE

1. Akesson HD, Hagberg B, Walhstrom J et al – Rett syndrome a search for gene source. *Am J Med Genet*, 1992, 42, 104-108.
2. Amir RE, Van der 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, 155-158.
3. Anvret M, Zang ZP, Hagberg B – Rett syndrome: the b-cl2 gene: a mediator of neurotrophic mechanisms. *Neuropediatrics*, 1994, 25 323-324.
4. Belichenko PV, Oldfors A, Hagberg B et al – Rett syndrome: 3D confocal microscopy of cortical pyramidal dendrites and afferents. *Neuro Report*, 1994 5, 1509-1513.
5. Buhler EM, Malik NJ, Alkan M – Another model for the inheritance of Rett syndrome. *Am J Med Genet*, 1990, 36, 126-131.
6. Camus P, Abbadi N, Perrier MC et al – X chromosome inactivation in 30 girls with Rett syndrome: analysis using the probe. *Hum Genet*, 1996, 97, 247-250.

7. **Chiron C, Bulteau C, L Loc'H C** et al – Dopamine D<sub>2</sub> receptor SPECT imaging in Rett syndrome> increase specific binding in striatum. *J Nucl Med*, 1993, 34, 1717-1721.
8. **Dotti MT, Orrico A, De Stefano N** et al – A Rett syndrome MECP2 mutations that causes mental retardation in man. *Neurology*, 2002, 58, 226-230.
9. **Fuk F, Hurd PG, Wolff D** et al – The methyl-CpG-binding MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. *J Biol Chem*, 2002, 278, 4035-4040.
10. **Gilgenkrantz S** – Aspects génétiques du syndrome de Rett. In: Association française du syndrome de Rett. Une maladie génétique, le syndrome de Rett. Laboratoires Sanofi/Winthrop, Paris, 1995.
11. **Glaze DG, Frost JD, Zoghbi HY** et al – Correlations of electroencephalographic characteristics with clinical staging. *Arch Neurol*, 1987, 44, 1053-1056.
12. **Hagberg B** – Clinical criteria, stages and natural history. In: Hagberg B (ed) Rett syndrome: clinical and biological aspects. Clinics in developmental medicine, 1993, 127, 4-21.
13. **Hagberg B** – Rett syndrome: clinical peculiarities and biological mysteries. *Acta Paediatr*, 1995, 84, 971-976.
14. **Hagberg B** (ed) – Rett syndrome clinical and biological aspects. Clinics in development medicine, 1993, 127, 86-98.
15. **Hagberg B, Aicardi J, Dias K** et al – A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and lose of purposeful bands in girls: Rett syndrome. Report of 35 cases. *Ann Neurol*, 1983, 14, 471-479.
16. **Hagberg B, Goutieres F, Hanefeld F** et al – Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain Dev*, 1985, 7, 372-373.
17. **Jellinger K, Grinsold W, Armstrong D, Rett A** – Peripheral nerve involvement in the Rett syndrome. *Brain Dev*, 1990, 12, 109-114.
18. **Mancini J** – Syndrome de Rett. In: Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G et al (eds) Neurologie pédiatrique, 2e ed, 758-762 Médecine-Science Flammarion, Paris, 1998.
19. **Mittenberger-Mittenyl G, Lacombe F** – Mutations and polymorphism in the human methyl CpG-binding protein MeCP2. *Hum Mutat*, 2003, 22, 107-115.
20. **Oldfords A, Hagberg B, Nordgren H** et al – Rett syndrome, spinal cord neuropathology. *Pediatr Neurol*, 1988, 4, 172-174.
21. **Rett A** – Über ein cerebralatrophishers syndrome bei Hyperammoniämie. Brüder Hollinek, *Wien Med Wochenschr*, 1966, 116, 723-726.
22. **Schannen C, Houwink EJ, Dorrani N** et al – Phenotypic manifestations of MECP2 mutations in classical and atypical Rett syndrome. *Am J Med Genet*, 2004, 126A, 129-140
23. **Trevahan E, Moser HW** – Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol*, 1988, 23, 425-428.
24. **Uvebrant P, Bjure J, Sixt R** et al – Regional cerebral blood flow in Rett syndrome: SPECT as a tool for localization of brain dysfunction. In Hagberg B (ed): Rett syndrome clinical and biological aspects. *Clinics in developmental medicine*, 1993, 127, 86-98.
25. **Witt Engerstrom I, Forslund M** – Mother and daughter with Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 1992, 34, 1022-1025.