

MUTASYONDAN KLİNİĞE RETT SENDROMU

RETT SYNDROME: FROM MUTATION TO THE CLINICAL PICTURE

Elif YOSUNKAYA FENERCİ*, Adnan YÜKSEL**

ÖZET

Rett sendromu ilerleyici seyir gösteren, genetik temeli olan nörolojik bir hastalıktır. X'e bağlı dominant kalıtım modeline sahip olan hastalık çoğunlukla kız çocuklarda ortaya çıkmaktadır. Kızlarda gözlenen mental retardasyon nedenleri arasında Down sendromundan sonra ikinci sırada geldiği kabul edilmektedir. Genellikle doğum ve sonrasında 6-18. aylık süreçte normal gelişim gösteren çocuklarda hastalık zamanla gelişen mikrosefali, psikomotor gerilik ve amaçsız el hareketleriyle kendini gösterir. Sendromda otistik bulgulara sıkça rastlanması bu sendromu birçok hastalığın ayırıcı tanısında daha çok gündeme getirmeye başlamıştır. Bu derleme Rett sendromunun moleküler temelindeki son gelişmelerden yola çıkarak etyolojisiyle klinik tablo arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Rett sendromu, MECP2, CDKL5, X-dominant

ABSTRACT

Rett syndrome is a progressive, neurogenetic disorder. The syndrome, which has an X-dominant inheritance, affects girls predominantly. After Down syndrome, Rett syndrome is the second leading cause of mental retardation seen in girls. After a normal development for 6-18 months, the disease appears with symptoms such as acquired microcephaly, psychomotor retardation, unpurposeful hand movements. Because of the autistic symptoms commonly seen in the disorder, more attention for including Rett syndrome in the differential diagnosis of a number of conditions is being paid. The aim of this review is to evaluate the relationship between etiology and clinical features of the syndrome with respect to the recent advances in its molecular basis.

Key words: Rett syndrome, MECP2, CDKL5, X-dominant

GENEL BİLGİLER

Rett sendromu ilk olarak 1965 yılında Andreas Rett tarafından tanımlanmıştır. Daha sonraki 20-30 yılda araştırmalar devam etmiş ve 1999 yılında MECP2 (metil-CpG bağlayıcı protein 2) ve 2004 yılında CDKL5 (sikline bağlı kinaz benzeri protein 5) genlerine ait mutasyonların hastalıktan sorumlu olduğu gösterilmiştir. MECP2 proteini DNA'daki metillenmiş CpG dizilerine bağlanarak, çevreleyen kromatinin kompaktlaşması ve etkisizleşmesine yol açan sessizleştirme komplekslerini çeker. CDKL5 henüz tam olarak fonksiyonu bilinmeyen serin/teonin kinaz ailesinin üyesi olduğu düşünülen bir proteindir. Tüm dünyada gözlenen, belli bir etnik gruba özgü olmayan sendromun, 1:10000-20000 prevalansa sahip olduğu hesaplanmıştır (16). Rett sendromu X'e bağlı dominant geçişli olduğundan daha çok kızlarda görülmesine rağmen, 47,XXY karyotipine sahip veya mozaisizme neden olan postzigotik MECP2 mutasyonları bulunan erkek hastalar da tanımlanmış-

tır (26, 30). Normal 46,XY karyotipi olan erkeklerde de MECP2 mutasyonları bulunabileceği, bunların klinik tablolarında neonatal başlangıçlı ensefalopati gözlendiği ve hastalığın ağır seyri nedeniyle bu çocukların çoğunun iki yaşından önce kaybedildikleri bildirilmiştir (4).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Postnatal 6-18 aylık normal nöromotor gelişim sürecini takiben, dil ve motor becerilerde gerileme, gelişimde duraklamayla başlayan Rett sendromunun anahtar bulgusu, amaçlı el kullanımının kaybı ile bunun yerine tekrarlayıcı stereotip hareketlerin geçmesidir. Klasik Rett sendromlu olguların retrospektif incelenmesi, yenidoğan döneminde hafif hipotoni ve emme problemlerinin olduğuna dikkat çekmiştir (13). Ayrıca postnatal üçüncü ay kadar erken bir dönemde baş büyüme hızında yavaşlamanın başlayabildiği de belirtilmiştir. Geç çocukluk döneminde oluşan anormal korteks gelişiminden, sub-

Dergiye geldiği tarih / Date received: 16.03.2006

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul (İletişim kurulacak yazar: yosunkayafenerci@hotmail.com)

** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

kortikal düzenleyici sistemler, beyin sapı, bazal önbeyin çekirdekleri ve bazal gangliyonların fonksiyon bozuklukları sorumlu tutulmaktadır. 18-24. aylarda çığlık şeklinde ağlama nöbetleri, otistik davranışlar, panik-atak benzeri durumlar, epizodik apne/hiperpne, kasılmalar, yürüme ataksisi, tremor ve edinsel mikrosefali gibi bulguların geliştiği gözlenmiştir. Rett sendromlu kızların %50'sinde generalize tonik-klonik ve parsiyel kompleks tipte kasılmalar ortaya çıktığı bildirilmiştir. Giderek durağanlaşan tabloda yaş ilerledikçe distoni, el-ayak deformiteleri olduğu gözlenmiştir (Tablo I). Rett sendromunda nörolojik sisteme ait semptomlar dışında başka organ sistemlerine ait patolojik bulguların da gözlemlendiği bildirilmiştir. (Tablo II) (20, 33).

Erkeklerde bulunan MECP2 mutasyonlarının ilk başlarda prenatal dönemde ölümcül olduğu düşünülmüşse de, yakın zamanlarda bu mutasyonların erkek hastalarda değişik üç gruba ayrılabilir fenotiplere neden olduğu gösterilmiştir. Birinci gruptakilerde gözlenen neonatal ensefalopati, klasik Rett sendromlu kız çocuklardakinden daha ağır bir seyir izlemektedir. Doğum sonrası başlayan ağır nörolojik gelişim gecikmesiyle erkek hastalar erken dönemlerde genellikle merkezi solunum yetmezliğinden kaybedilmektedirler. Bu hastaların ya Rett sendromlu kız çocuklarda rastlanan MECP2 mutasyonları ya da ciddi ağır sonuçları olan çerçeve kayması veya anlamsız tipte başka mutasyonlar taşıdıkları bulunmuştur. İkinci grup

Tablo 1. Rett sendromunda klinik gelişim safhaları

I. Duraklama evresi (6-18 ay arası)	-Gelişimin durması -Göz kontağının bozulması ve iletişim kaybı -Oyun ilgisinin azalması -Baş büyüme hızının yavaşlaması
II. Hızlı yıkım evresi (1-4 yaş arası)	-Gelişimin bozulması -Amaçlı el kullanımının kaybı -Stereotip el hareketlerinin gelişimi -Yürüyüş ataksisi ve apraksi -Düzensiz solunum-hiperventilasyon -Kasılma nöbetleri, otistik özellikler
III. Yalancı durağan evre (2-10 yaş arası)	-Mental retardasyon -Otistik özelliklerin azalması -Belirgin yürüyüş ataksisi ve apraksi -Kaba motor disfonksiyon -Kasılma nöbetleri
IV. Geç motor bozulma evresi (5-25 yaş arası)	-Hareket azalması -Spastisite, skolyoz -Duygusal iletişimin düzelmesi -Kaşeksi ve gelişme geriliği -Dalma nöbetleri, boş bakışlar

Tablo 2. Rett sendromu temel özellikleri

KALITİM GELİŞİM	X-dominant Boy kısalığı Kaşeksi
BAŞ – BOYUN	Doğum baş çevresi normal Baş büyümesinde yavaşlama Mikrosefali Diş gıcırdatma
KARDİYO VASKÜLER	QTc aralığında uzama T dalga anomalisi
SOLUNUM	Uyanık durumda periyodik apne Aralıklı hiperventilasyon Nefes tutma
BATIN	Konstipasyon Gastroösöfajial reflü
İSKELET	Skolyoz Kifoz Küçük, soğuk ayak Vazomotor bozukluk
KAS NÖROLOJİK	Kas zayıflaması 6-18 aya dek normal gelişim Ağır mental retardasyon Spastisite EEG anomalisi: arkaplanda yavaş uyanma, aralıklı ritmik yavaşlama (3-5 Hz), epileptiform deşarjlar Kasılmalar Edinsel becerilerde azalma/kaybolma (amaçlı el kullanımı, konuşma) Yürüme ataksisi/apraksisi, vücut ataksisi Distoni Kortikal atrofi (frontal bölge) Otistik davranışlar El stereotipleri (el sallama vs) Uyku bozuklukları Diş gıcırdatma Nefes tutma
DİĞER	Prevalans: 1/10000-20000 (dişi doğumda) İlk 6-18 ay boyunca başlangıçta normal, bunu takiben çekilme ve gerileme Dört klinik evre: Evre I: Erken başlangıçlı duraklama (başlangıç 6 ay-1,5 yaş) Evre II: Hızlı gelişimsel gerileme (başlangıç 1-4 yaş) Evre III: Yalancı duraklama dönemi (başlangıç 2-10 yaş) Evre IV: Geç motor bozulma (kendini idame sonlandığında) Çoğu olgu sporadik De novo mutasyonlar hemen çoğu zaman paternal X kromozomunda meydana gelir
MOLEKÜLER TEMEL	Metil-CpG-bağlayıcı protein-2 geninde (MECP2) mutasyonlar

Tablo 3. Rett sendromu tanı kriterleri

	Gerekli kriterler	Destekleyici kriterler	Dışlayıcı kriterler
Klasik Rett sendromu	Normal prenatal ve perinatal özgeçmiş İlk 6 ayda normal psikomotor gelişim Doğumda normal baş büyüklüğü Postnatal baş büyüme hızında yavaşlama 0,5-2,5 yaşları arasında amaçlı el becerilerinin kaybı Stereotipik el hareketleri Sosyal çekilme, iletişim disfonksiyonu, edinsel konuşma kaybı, kognitif fonksiyonlarda bozulma, lokomasyonda bozulma	Uyanırken solunum problemleri Diş gıcırdatma Erken çocukluk döneminde uyku problemleri Kas erimesi ve distoninin eşlik ettiği anormal kas tonusu Periferik vazomotor bozukluklar Progressif skolyoz veya kifoz Gelişim geriliği Hipotropik küçük ve soğuk el/ayak	Organomegali veya başka depo hastalığı bulgusu Retinopati, katarakt, veya optik atrofi Perinatal veya postnatal beyin hasarı hikayesi Tanımlanmış kalıtsal metabolizma hastalığı veya nörodejeneratif hastalık Ağır enfeksiyon veya kafa travmasına bağlı edinsel nörolojik hastalık
Atipik Rett sendromu	6 temel kriterden en az 3'ü 11 destekleyici kriterden en az 5'i Temel kriterler El becerilerinin kaybı ya da azalması Konuşmanın kaybı ya da azalması El stereotipisi İletişim becerilerinin kaybı ya da azalması Erken çocukluk döneminden itibaren baş büyümesinde yavaşlama Etkileşimin düzelmesinin ardından gerileme	Solunum düzensizlikleri Hava yutma veya karında şişkinlik Diş gıcırdatma Anormal hareketler Skolyoz veya kifoz Alt ekstremité amyotrofisi Genellikle hipotropik soğuk ve soluk ayaklar Uyku düzensizlikleri, gece çılgık nöbetleri Durdurulamaz kahkaha veya bağırma nöbetleri Ağrı duyarlılığında azalma Yoğun göz teması ve/veya göz dalması	

hastaların semptomları klasik Rett sendromlu kızlara oldukça benzemekte olup, bu olguların etyolojisinde MECP2 geninde somatik mozaiklik durumu ya da üzerindeki MECP2 geninde mutasyon bulunan fazladan bir X kromozomunun yer aldığı Klinefelter sendromu olduğu bulunmuştur. Üçüncü gruptaki MECP2 mutasyonlu erkek hastaların ise hemen her zaman mental retarde olmakla beraber, heterojen bir fenotip gösterdikleri-aynı aile içindeki mental retardasyon düzeyinin dahi hafiften ağıra bir yelpazeye yayıldığı belirlenmiştir. Bu hastalarda bulunan mutasyonların daima annelerinden geçtiği ve Rett sendromlu kız çocuklarda bu mutasyonlara hiç rastlanmadığı da bildirilmiştir. Tüm bu bulgular, MECP2 mutasyonu olan erkeklerin doğum sonrasına kadar yaşayabileceklerini ancak gene ait yalnızca bir kopya taşıdıkları için aynı genetik bozukluğu olan dişilerden daha ağır fenotipler gösterdiklerini işaret etmektedir (4).

TANI

Rett sendromunun moleküler genetik temeli aydınlatılmadan önce 1980'li yıllarda klinik tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo III). 1995 yılında Hagberg'in İsveç'te 2-52 yaşları arasındaki 170 hastayla yaptığı bir çalışmada, olguların yalnızca %75'inin klinik tanı kriterlerine uyan klasik fenotipli hastalar olduğu belirlenmiştir. Geri kalanlar atipik veya varyant Rett sendromu olarak tanımlanmıştır (12). Moleküler çalışmalar sonucunda, MECP2 mutasyonlarıyla ilişkili fenotiplerin yelpazesi genişlemiştir. Fenotipik özellikleri Angelman sendromuna benzeyen kız çocuklar ve ağır ensefalopati geçiren erkek çocuklarla, hafif mental retardasyonu ve otistik bulguları olan çocuklar da Rett tanısı almaya başlamışlardır. De Bona, 2000 yılında konuşmanın becerisinin korunduğu bir Rett sendromu varyantı (Preserved Speech Variant = PSV) tanımlamıştır. PSV, hastalığın seyri ve stereotipik el-yıkama hareketleri açısından klasik Rett sendromuna benzemekte, ancak

bu hastalarda belli bir düzeyde konuşma ve el kullanımının geri kazanılması ve gelişme geriliği gözlenmemesi konusunda klinik olarak ayrılmaktadır. Klasik Rett sendromunda bulunan ilerleyici skolyoz ve epilepsi gibi bulgular PSV'de nadirdirler. Hem klasik hem PSV tipindeki Rett sendromunda MECP2 geninde mutasyonların bulunması, bu iki formun allelik olduğunu düşündürmektedir (7). MECP2 mutasyonlarının gözlemlendiği değişken klinik tablolar nedeniyle, kimlere moleküler test yapılması gerektiği konusunda çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Klasik veya atipik Rett sendromu tanı kriterlerini karşılayanlar, etyolojisi belirsiz neonatal ensefalopati geçirenler, klinik olarak Angelman sendromu tanısı almış ancak moleküler düzeyde metilasyon çalışmalarının normal sonuçlandığı kız çocuklar, ailesel X-geçişli mental retardasyon gözlenen ancak frajil X testi normal çıkan erkek çocuklarda MECP2 testinin yapılması öngörülmektedir (17, 18, 23).

Klinik tanı kriterlerini karşılayanların %90-95'inde MECP2 genine ait mutasyonlar tanımlanmıştır. Ancak 2005 yılında Ravn'ın yaptığı çalışmada, MECP2 geninin kodlayıcı diziler bulunmadığı düşünülen 1. ekzonunda da mutasyon gözlenmesi, moleküler testlerde bu bölgenin de kapsanması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (22). MECP2 geninde tanımlanan mutasyonlar ve sendromun patogenezinde rol oynayan epigenetik düzenlenme nedeniyle prenatal tanı olasılığını gündeme getirmiştir. MECP2'deki kısmi fonksiyon kaybının, başka bazı genlerin transkripsiyonlarıyla ilgili baskıyı ortadan kaldırdığı öne sürülmüştür. Yaşamın ilk 6-18 ayı boyunca normal gelişimin görülmesi, yenidoğan tarama programlarıyla belirlenecek hastalarda presemptomatik terapi olasılığını gündeme getirmiştir (2).

TEST

MECP2 geninde ikiyüzden çok mutasyon tanımlanmışsa da, Rett sendromu klinik tanı kriterlerini karşılayanların %70'inde bunlardan sekizi saptanmıştır. Moleküler genetik laboratuvarlarında kullanılan inceleme teknikleri açısından düşünüldüğünde, MECP2 geninde standart polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) dayalı metodlarla tanımlanamayacak kadar büyük delesyonlar ve birinci ekzonda mutasyonlar gibi farklı mutasyonlar da tanımlanmıştır. DNA dizi analizi yöntemiyle MECP2 kodlayıcı bölgesinin çift yönlü dizilenmesi sonucu, klasik Rett sendromlu hastaların yaklaşık %80'inde mutasyonların bulunduğu bildirilmiştir. DHPLC yönteminden sonra uygulanan dizi analiziyle de aynı oranlara ulaşılmıştır (5). Bu yöntemlerle tanımlanamayan delesyonların, kantitatif PCR yöntemiyle %16'sı bulunmuştur. Sonuç olarak MECP2 geninin incelenmesi için bahsedilen tüm teknikler kullanıldığında, klinik tanı kriterlerini karşılayanlardaki pozitif test oranının, %90-96'lara ulaştığı bildirilmiştir (3). Geri kalan olgulardaki genetik defektin bulunması için, hastalıkla ilişkili diğer aday bölgeler, özellikle MECP2 geninin promotör ve 3' transkripsiyona uğramayan bölgesindeki diziler ya da başka aday genler araştırılmaktadır (10,15).

ETYOLOJİ-PATOGENEZ

Rett sendromuyla ilişkili genin haritalanması için yapılan çalışmalar sonunda hastalık geni DXS15 markerına yakın

Xq28'e lokalize edilmiştir. Daha sonra bu lokusta klonlanan dört ekzonlu MECP2 geni, 498 ve 486 amino asitli iki ayrı formda protein kodlamaktadır. Bunlardan birincisi fibroblast ve lenfoblastlarda, ikincisi ise beyinde daha çok bulunmaktadır (14, 35). Rett sendromlu hastalarda MECP2 mutasyonlarıyla ilgili birçok genotip-fenotip ilişkilendirme çalışmaları yapılmıştır. Mutasyonların gen boyunca dağınık yerleştiği gözlenmiştir. Yanlış anlamlı mutasyonların anlamsız olanlara göre daha hafif, metil bağlayıcı bölgedeki mutasyonların transkripsiyon represyon bölgesindekilerden daha ağır klinik tabloya neden olduğu ve seçici X kromozomu inaktivasyonunun hastalığın şiddetini değiştirebileceği bildirilmiştir (25, 34). Rett sendromunun genelde dişi bireylerle sınırlı olması ve tekrarlama riskinin çok düşük olması, çoğu mutasyonun metillenmiş erkek germ hücresinde meydana geldiğini düşündürmüştür (6, 27, 31).

Klinik tanı konmuş hastaların bir bölümünde MECP2 mutasyonlarının gösterilememesi, bir Rett sendromu lokusu daha olabileceğini düşündürmüştür. 2004 yılında Weaving, Rett sendromu fenotipiyle örtüşen bir olgu ve bu olgunun otistik davranışlar gösteren ve ayrıca hafif mental retardasyonu bulunan tek yumurta ikiz kız kardeşi ile epileptik nöbetleri, ağır mental retardasyonu olan erkek kardeşinden oluşan bir aile tanımlamıştır. Bütün aile fertlerinde Xp22'e lokalize CDKL5 (sikline bağlı kinaz benzeri 5; aynı zamanda serin treonin kinaz 9 olarak da bilinmektedir) geninde 183delT mutasyonu bulunmuştur. Gelişen klinik tablo, olguya atipik Rett sendromu tanısı konmasına neden olmuştur. İkiz kız kardeşi otizm tanısı almış, erkek kardeşindeki kasılma nöbetleri ise Lennox-Gestaut tipinde epileptik bozukluk olarak değerlendirilmiştir (32). Tao erken başlangıçlı infantil spazmları, Rett ve Angelman sendromuna benzer bulguları olan bir hastada CDKL5 geninde R175S mutasyonu, benzer nörolojik bulguları bulunan bir başka hastada ise R175SW mutasyonu saptanmıştır (29). 2005 yılında Scala 1,5 ay ve 10 gün kadar erken bir dönemde konvülsiyonları başlayan birbirleriyle akrabalığı olmayan, edinsel mikrosefali, generalize hipotoni, stereotipik el hareketleri ve apraksisi olan iki kız bebekte CDKL5'de çerçeve kayması şeklinde mutasyonlar bulmuştur. Sonuç olarak, atipik, MECP2 gen analizi negatif sonuç veren Rett sendromlu olgularda CDKL5 gen taramasının da gerekli olduğu ileri sürülmüştür (24).

MECP2 geninin genel olarak transkripsiyon mekanizmasını baskıladığı düşünülmesine rağmen araştırılan mutasyonlarla ilişkili nörolojik fenotiplerde, Rett sendromlu kişilerin hücrelerinde, geliştirilen fare modellerinde gen disregülasyonu bulunmadığından, bu düşünceden vazgeçilmiştir. Sonraki çalışmalarda, hastaların beyindeki dendritik dallanma anomalileri nedeniyle, MECP2'nin nöronal olgunlaşmadaki rolünün araştırılması gerektiği ileri sürülmüştür (28). Rett sendromlularda hipokampus, korteks ve serebellumun etkilendiği ve nöron olgunlaşmasıyla MECP2 geninin ekspresyon artışının ilişkili olduğu bulunmuştur. Aber'in yaptığı çalışmada, MECP2'nin nöronların hem postsinaptik kompartmanlarına hem de nükleuslarına lokalize olduğu gösterilmiş ve böylelikle sinaptik aktiviteyle transkripsiyon regülasyonunun ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (1).

AYIRICI TANI

Ağır hipotoni veya infantil spazmları bulunan erkek çocuklarda MECP2 mutasyonları araştırılmalıdır. Motor becerilerin kaybı, kasılmalar, demans, ve spastisite bulunan çocuklarda infantil nöronal seroid-lipofuksinozis (Haltia-Santavuori sendromu) düşünülmelidir; zaten bu kişilerde Rett sendromunda görülmeyen retinal distrofiye bağlı körlük tanımlanmaktadır. Bu hastalığı Rett sendromundan hızlı seyri, EEG özellikleri ve kranyal görüntüleme bulguları ayırır. İnfantil nöronal seroid lipofusinozis tanısı cilt biyopsisinde elektron mikroskopik bulgulara dayanır. Mikrosefali, kasılmalar veya kifoskolyozu olmayan Rett sendromlu olgulara sıklıkla otizm tanısı konur. Her ne kadar klasik otizm olgularının bir bölümünde MECP2 mutasyonları bulunmaktaysa da henüz otizmin farklı nedenleri arasında ayırıcı tanı yapılmasını sağlayacak klinik tanı kriterleri bulunmamaktadır. Mental gerilik, kasılmalar, ataksi, elde stereotipik hareketler ve mikrosefalisi olan Angelman sendromuyla da ayırıcı tanı yapılmalıdır. Angelman sendromundaki kasılmaların medikal tedaviyle kontrol altına alınması çok daha zordur. Angelman sendromlu kişilerde tanı %90 oranla moleküler genetik testle kesinleştirilir. Hekime ileri yaşta başvuran Rett sendromlu kişiler ile spastisite, kas zayıflaması ve mental retardasyonu bulunan erkek bireylere serebral palsi tanısı konabilir. Erken çocukluk dönemi gelişimine dair özenli anamnez alınması ve MECP2'nin moleküler genetik testi olgulara kesin tanı konmasını sağlamaktadır (21, 36).

TIBBİ YAKLAŞIM

Rett sendromlu hastalarda uygulanan tıbbi girişim semptomatik ve destekleyicidir. Multidisipliner çalışılarak, varolan becerilerin en üst düzeye çıkarılması hedeflenmelidir, ayrıca hasta ailesine psikolojik destek verilmeli, uygun eğitim programlarına yönlendirilmeli ve olası toplum kaynaklarıyla desteklenmelidir. Tedavi amacıyla, hastanın iyilik halini ve yaşam kalitesini düzenlemek için etkinliği kanıtlanmamış olan L-karnitin, hiperventilasyon nöbetlerinin azaltılması amacıyla magnezyum, uyku düzensizliğine karşın melatonin kullanımını denenmiştir. Ajitasyon için düşük dozda risperidon, kloral hidrat, hidrosizin, difenhidramin ve melatonin; rijidite için karbidopa/levadopa denenebileceği öne sürülmüştür. Konstipasyon kontrolü için diyet ve polietilen glikol, fiziksel deformitelerin önlenmesi için fizik tedavi önerilmektedir. At biniciliği, yüzme gibi sporlar, müzik terapisinin de başarılı olduğu bildirilmektedir (8, 9, 19).

GENETİK DANIŞMA

Rett sendromu X kromozomuna bağlı dominant geçişli şekilde kalıtılmaktadır. Olguların %99.5'u ailedeki tek olgudur; Rett sendromu de novo mutasyon veya somatik/germinal mozaizmi olan bir ebeveynden hastalığa neden olan mutasyonun kalıtılmasıyla oluşur (11). Eğer hasta bir çocuğun annesinde de kendisinde tanımlanan MECP2 mutasyonları bulunursa, olgunun kardeşlerinin konsepsiyonda mutant MECP2 allelini kalıtma riski %50'dir.

Dişilerde bulunan iki X kromozomundan birinin, bu kromozom üzerindeki genlerin kompensasyonu amacıyla rastlantısal

olarak inaktivasyona uğradığı bilinmektedir. Bazı hallerde X inaktivasyonu rastgele değil, seçimli olarak meydana gelir. Bu durumlarda MECP2 mutasyonu taşıyan dişilerde hastalık fenotipi gözükmezse de, çocuklarına mutasyonu geçirme olasılıkları devam etmektedir. Eğer ebeveynde mutasyon belirlenmezse, olgunun kardeşleri için gonadal mozaizizm ve seçimli X inaktivasyonu durumu dışlanamasa da hastalık riski düşüktür. Herhangi bir aile bireyinde MECP2 mutasyonu tanımlanmışsa riskli gebeliklerde prenatal tanı testi yapılma olasılığı bulunmaktadır. Dolayısıyla seçimli X inaktivasyonu ve gonadal mozaizizm dışlanmadığından, ebeveynde hastalığa neden olan mutasyon tanımlanmış olsun veya olmasın, Rett sendromlu veya MECP2 mutasyonu sonucu mental retardasyonu olan bir çocuğu olan ailelere prenatal tanı önerilmelidir (36).

KAYNAKLAR

1. Aber KM, Nori P, MacDonald SM, Bibat G, Jarrar MH, Kaufmann WE. Methyl-CpG-binding protein 2 is localized in the postsynaptic compartment: an immunochemical study of subcellular fractions. *Neurosci* 2003;116:77-80.
2. Amir RE, Sutton VR, Van den Veyver IB. Newborn screening and prenatal diagnosis for Rett syndrome: implications for therapy. *J Child Neurol* 2005;20:779-783
3. Ariani F, Mari F, Pescucci C, Longo I, Bruttini M, Meloni I, Hayek G, Rocchi R, Zappella M, Renieri A. Real time quantitative PCR as a routine method for screening large rearrangements in Rett syndrome: Report of one case of MECP2 deletion and one case of MECP2 duplication. *Human Mut* 2004; 24:172-177.
4. Bienvenu T, Chelly J. Molecular genetics of Rett syndrome: when DNA methylation goes unrecognized. *Nat Rev Genet* 2006;7:415-426.
5. Buyse IM, Fang P, Hoon KT, Amir RE, Zoghbi HY, Roa BB. Diagnostic testing for Rett syndrome by DHPLC and direct sequencing analysis of the MECP2 gene: identification of several novel mutations and polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2000; 67:1428-1436.
6. Charman T, Neilson TC, Mash V, Archer H, Gardiner MT, Knudsen GP, McDonnell A, Perry J, Whatley SD, Bunyan DJ, Ravn K, Mount RH, Hastings RP, Hulten M, Orstavik KH, Reilly S, Cass H, Clarke A, Kerr AM, Bailey ME. Dimensional phenotypic analysis and functional categorisation of mutations reveal novel genotype-phenotype associations in Rett syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:1121-1130.
7. De Bona C, Zappella M, Hayek G, Meloni I, Vitelli F, Bruttini M, Cusano R, Loffredo P, Longo I, Renieri A. Preserved speech variant is allelic of classic Rett syndrome. *Eur J Hum Genet* 2000; 8:325-330.
8. Egger J, Hofacker N, Schiel W, Holthausen H. Magnesium for hyperventilation in Rett's syndrome. *Lancet* 1992;340:621-622.
9. Ellaway C, Williams K, Leonard H, Higgins G, Wilcken B, Christodoulou J. Rett syndrome: randomized controlled trial of L-carnitine. *J Child Neurol* 1999; 14:162-167.
10. Erlandson A, Samuelson L, Hagberg B, Kyllerman M, Vujić M, Wahlstrom J. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) detects large deletions in the MECP2

- gene of Swedish Rett syndrome patients. *Genet Test* 2003;7:329-332.
11. Gill, H, Cheadle JP, Maynard J, Fleming N, Whatley S, Cranston T, Thompson EM, Leonard H, Davis M, Christodoulou J, Skjeldal O, Hanefeld F, Kerr A, Tandy A, Ravine D, Clarke A. Mutation analysis in the MECP2 gene and genetic counselling for Rett syndrome. *J Med Genet* 2003;40:380-384.
 12. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Peadiatr Neurol* 2002;6:293-297.
 13. Heilstedt HA, Shahbazian MD, Lee B. Infantile hypotonia as a presentation of Rett syndrome. *Am J Med Genet* 2002;111:238-242.
 14. Kriaucionis S, Bird A. The major form of MECP2 has a novel N-terminus generated by alternative splicing. *Nucl Acid Res* 2004; 32:1818-1823.
 15. Laccone F, Junemann I, Whatley S, Morgan R, Butler R, Huppke P, Ravine D. Large deletions of the MECP2 gene detected by gene dosage analysis in patients with Rett syndrome. *Hum Mut* 2004;23:234-244. Erratum appears in *Hum Mut* 2004; 23:395.
 16. Leonard H, Bower C, English D. The prevalence and incidence of Rett syndrome in Australia. *Eur Child Adolesc Psych* 1997; 1:8-10.
 17. Makedonski K, Abuhazira L, Kaufman Y, Razin A, Shemer Y. MECP2 deficiency in Rett syndrome causes epigenetic aberrations at the PWS/AS imprinting center that affects UBE3A expression. *Hum Mol Genet* 2005;14:1049-1058.
 18. Mari F, Azimonti S, Bertani I, Bolognese F, Colombo E, Caselli R, Scala E, Longo I, Grosso S, Pescucci C, Ariani F, Hayek G, Balestri P, Berto A, Badaracco G, Zappella M, Broccoli V, Renieri A, Kilstrup-Nielsen C, Landsberger N. CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MECP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 2005; 15:14:1935-1946.
 19. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:186-192.
 20. Nomura Y, Segawa M. Natural history of Rett syndrome. *J Child Neurol* 2005; 764-768.
 21. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 176920: Proteus syndrome. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
 22. Ravn K, Nielsen JB, Schwartz M. Mutations found within exon 1 of MECP2 in Danish patients with Rett syndrome. (Letter) *Clin Genet* 2005;67:532-533.
 23. Samaco RC, Hogart A, LaSalle JM. Epigenetic overlap in autism-spectrum neurodevelopmental disorders: MECP2 deficiency causes reduced expression of UBE3A and GABRB3. *Hum Mol Genet* 2005;14:483-492.
 24. Scala E, Ariani F, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Longo I, Meloni I, Giachino D, Bruttini M, Hayek G, Zappella M, Renieri A. CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet* 2005;42:103-107.
 25. Schanen C, Houwink EJ, Darrani N, Lane J, Everett R, Feng A, Cantor RM, Percy A. Phenotypic manifestations of MECP2 mutations in classical and atypical Rett syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 126:129-140.
 26. Schwartzman JS, Bernardino A, Nishimura A, Gomes RR, Zatz M. Rett syndrome in a boy with a 47,XXY karyotype confirmed by a rare mutation in the MECP2 gene. *Neuropadiatr* 2001;32:162-164.
 27. Smeets E, Terhal P, Casaer P, Peters A, Midro A, Schollen E, van Roozendaal K, Moog U, Matthijs G, Herbergs J, Smeets H, Curfs L, Schrandt-Stumpel C, Fryns JP. Rett syndrome in females with CTS hot spot deletions: a disorder profile. *Am J Med Genet* 2005;132: 117-120.
 28. Stancheva I, Collins AL, Van den Veyver IB, Zoghbi H, Mehan RR. A mutant form of MECP2 protein associated with human Rett syndrome cannot be displaced from methylated DNA by notch in *Xenopus* embryos. *Mol Cell* 2003;12:425-435.
 29. Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greife M, Hoffmann K, Moser B, Raynaud M, Sperner J, Fryns JP, Schwinger E, Geicz J, Ropers HH, Kalscheuer VM. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75:1149-1154.
 30. Topcu M, Akyerli C, Sayi A, Toruner GA, Kocoglu SR, Cimbis M, Özcelik T. Somatic mosaicism for a MECP2 mutation associated with classic Rett syndrome in a boy. *Eur J Hum Genet* 2002; 10:77-81.
 31. Van Esch H, Bauters M, Ignatius J, Jansen M, Raynaud M, Hollanders K, Lugtenberg D, Bienvenu T, Jensen LR, Geicz J, Moraine C, Marynen P, Fryns JP, Froyen G. Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 2005;77:442-453.
 32. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OL, Archer H, Evans J, Clarke A, Pelka GJ, Tam PP, Watson C, Lahooti H, Ellaway CJ, Bennetts B, Leonard H, Geicz J. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1079-1093.
 33. Witt-Engerstrom I. Age-related occurrence of signs and symptoms in the Rett syndrome. *Brain Dev* 1992;14:11-20
 34. Young JI, Zoghbi HY. X-chromosome inactivation patterns are unbalanced and affect the phenotypic outcome in a mouse model of Rett syndrome. *Am J Hum Genet* 2004;74:511-550.
 35. Zlatanova J. MECP2: the chromatin connection and beyond. *Biochem Cell Biol* 2005; 83:251-262
 36. Zoghbi HY. Rett syndrome. *GeneReviews*, University of Washington, Seattle, 2004; <http://www.genetests.com>.