

EDN: WTVBOB

УДК 616.8

DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_4_203



СИНДРОМ РЕТТА: КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА, ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

Людмила Михайловна Щугарева^{1,2}

neurodoctor@mail.ru, orcid.org/0000-0002-2447-3174, SPIN-код: 1153-9134

Оксана Васильевна Потешкина^{1,2}

ovpoteshkina@gmail.com, orcid.org/0000-0001-9569-0793, SPIN-код: 9407-51-69

Анна Петровна Скоромец^{1,3,4}

annaskoromets@gmail.com, orcid.org/0000-0001-7439-2690

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»,
(ул. Авангардная, д. 14, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022)

⁴ Центр восстановительного лечения «Детская психиатрия» имени С. С. Мнухина
(ул. Чапыгина, д. 13, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022)

Резюме

Синдром Ретта – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, обусловленное мутацией в гене *MECP2*. Для постановки диагноза используются основные и дополнительные критерии заболевания, а также молекулярно-генетические методы, подтверждающие мутацию. Приведено клиническое наблюдение синдрома Ретта, описаны основные подходы в терапии и особенности курации пациента.

Ключевые слова: синдром Ретта, атаксия, апраксия, генные мутации, эпилепсия

Для цитирования: Щугарева Л. М., Потешкина О. В., Скоромец А. П. Синдром Ретта: критерии постановки диагноза, течение, прогноз (описание клинического наблюдения) // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2024. Т. XVI, № 4. С. 203–210. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_4_203.

RETT SYNDROME: CRITERIA FOR DIAGNOSIS, COURSE, PROGNOSIS (DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE)

Lyudmila M. Shchugareva^{1,2}

neurodoctor@mail.ru, orcid.org/0000-0002-2447-3174, SPIN-code: 1153-9134

Oksana V. Poteshkina^{1,2}

ovpoteshkina@gmail.com, orcid.org/0000-0001-9569-0793, SPIN-code: 9407-51-69

Anna P. Skoromets^{1,3,4}

annaskoromets@gmail.com, orcid.org/0000-0001-7439-2690

¹ Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies
(14 Avangardnaya street, St. Petersburg, Russian Federation, 198205)

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov
(41 Kirochnaya street, St. Petersburg, Russian Federation, 191015)

³ Pavlov University (6-8 Lev Tolstoy streer, St. Petersburg, Russian Federation, 197022)

⁴ Center for Rehabilitation Treatment “Child Psychiatry” named after S. S. Mnukhin
(13 Chapygina street, St. Petersburg, Russian Federation, 197022)

Abstract

Rett syndrome is a progressive neurodegenerative disease caused by a mutation in the MESP2 gene. To make a diagnosis, the main and additional criteria of the disease are used, as well as molecular genetic methods confirming the mutation. This article presents a clinical case of Rett syndrome, describes the main approaches to therapy and features of patient curation.

Keywords: Rett syndrome, ataxia, apraxia, gene mutations, epilepsy

For citation: Shchugareva L. M., Poteshkina O. V., Skoromets A. P. Rett syndrome: criteria for diagnosis, course, prognosis (description of a clinical case). Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov. 2024;XVI(4):203–210. (In Russ.). DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_4_203.

Введение

Синдром Ретта – это генетически обусловленное редкое нейродегенеративное расстройство, которое в основном поражает девочек и является одним из наиболее частых причин тяжелой умственной отсталости. Заболевание характеризуется нормальным или почти нормальным ранним развитием (до 6–18 месяцев), за которым следует регресс двигательных и когнитивных функций.

Причина синдрома – мутации в гене *MESP2* на X-хромосоме – локус Xq28 [1]. Ген *MESP2* является ингибитором фактора транскрипции, способным отключать несколько важных для развития головного мозга генов [2, 3]. Заболевание носит спорадический характер. Встречается редко (частота – 1:10 000–15 000), поэтому существует очень мало информации о долгосрочном прогнозе и ожидаемой продолжительности жизни больше 40 лет [4]. Впервые заболевание описал австрийский педиатр Андреас Ретт в 1966 г. [5]. Шведский исследователь В. Нагберг выделил синдром в самостоятельную нозологическую единицу и сформулировал его основные диагностические признаки, такие как ранняя психомоторная регрессия с аутистическими проявлениями, замещение целенаправленных действий рук стереотипными движениями, атаксия и апраксия при ходьбе и приобретенная микроцефалия [6]. Развитие детей до 6 месяцев нормальное, далее следует регресс двигательных и когнитивных функций. Диагноз синдрома Ретта устанавливается на основании анамнеза, клинических проявлений и обнаружения мутации гена *MESP2* [7].

Международной ассоциацией по изучению синдрома Ретта предложена группа диагно-

стических критериев, которые делятся на основные и дополнительные [8].

Основные критерии:

- 1) нормальное раннее развитие (до 6 месяцев);
- 2) замедление темпов роста головы после периода нормального роста (обычно начинается в возрасте от 5 до 48 месяцев);
- 3) потеря целенаправленных движений руками (возникает между 6 и 30 месяцами), сопровождающаяся стереотипными движениями рук хлопающего, сдвливающего, моющего характера;
- 4) потеря языковых и социальных навыков после периода нормального развития;
- 5) двигательные нарушения – постепенное развитие нарушения ходьбы и координации движений (апраксия, атаксия).

Дополнительные критерии (не обязательные для диагноза, но часто присутствуют):

- 1) нарушения дыхания (гипервентиляция, апноэ);
- 2) сколиоз или кифоз;
- 3) снижение болевой чувствительности;
- 4) судорожные приступы;
- 5) периферические вазомоторные изменения (холодные и синюшные руки и ноги).

Инструментальные исследования при синдроме Ретта:

- 1) электроэнцефалограмма (ЭЭГ): с двух лет – увеличение амплитуды и снижение частоты фонового ритма в бодрствовании, эпилептиформная активность, индекс которой значительно увеличивается во время сна. Такое сочетание замедления фонового ритма в период бодрствования и повышенной пароксизмальной активности во время сна существенно об-

легчает диагностирование синдрома Ретта и может считаться его дополнительным диагностическим критерием [9];

2) магнитно-резонансная томография (МРТ) – как правило, не дает дополнительной информации о поражении центральной нервной системы (ЦНС) при этом заболевании. Выявляются билатеральная атрофия в лобно-височных областях коры и признаки атрофии мозжечка лишь на III–IV десятилетия жизни [10, 11].

Выделяют четыре клинические стадии течения заболевания.

1. *Стагнация.* Ранние признаки манифестации от 4 месяцев до 2,5 года. Характеризуется замедлением психомоторного развития, диффузной мышечной гипотонией, замедлением темпов роста головы.

2. *Период регресса нервно-психического развития.* В возрасте 1–3 лет появляются приступы беспокойства, нарушение сна. Ребенок утрачивает все приобретенные навыки. Появляются стереотипные движения – «мытье рук». У половины детей отмечаются аномалии дыхания в виде апноэ, чередующиеся с гипервентиляцией. Возможны судорожные приступы. Важным симптомом является потеря контакта с окружающими.

3. *Псевдостационарная стадия* (охватывает период дошкольного и раннего школьного возраста). Стабилизация состояния. На первый план выступают глубокая умственная отсталость, судорожные приступы, а также экстрапиримидные расстройства (атаксия, гиперкинезы). В то же время приступы беспокойства проходят, сон улучшается, становится возможен эмоциональный контакт с ребенком.

4. *Прогрессирование двигательных нарушений.* К 8–10 годам дети становятся обездвиженными, развиваются спастические парезы и параличи, мышечные атрофии, вторичные костные деформации, отставание в росте. Судороги становятся реже. В таком состоянии пациенты могут находиться десятки лет.

Помимо классического типа, выделяют атипичные формы синдрома Ретта, которые не полностью соответствуют классическим диагностическим критериям, но имеют некоторые характерные признаки этого синдрома [12, 13].

Они могут варьировать по степени тяжести и специфике симптомов.

Выделяют несколько подтипов атипичного синдрома Ретта: форма с поздним началом регресса; форма с ранней эпилепсией; форма с сохранением моторных навыков; врожденная форма; мягкий вариант. Описанные формы могут быть обусловлены мутациями не только в гене *MECP2*, но и в генах *CDKL5* и *FOXG1*, что приводит к различным фенотипическим проявлениям и определяет атипичный ход заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациентка С. А., 12 лет, поступила экстренно с жалобами на учащение судорожных приступов, регресс психоречевого развития.

Из анамнеза известно, что родилась доношенная, с весом 3180, по Апгар – 7/8 баллов, выписана на 4-е сутки. В первом полугодии развивалась нормально, далее с задержкой – поздно поползла и села, пошла в 1 год 8 месяцев, первые слова – в 3 года. С 5 лет регресс социальных функций и речи, стереотипные движения рук по типу моющих. С 7 лет начала обучаться в коррекционной школе. До 10 лет с программой справлялась. Были сформированы навыки самообслуживания. Первые эпилептические приступы по типу клоний в конечностях во время сна развились в 9 лет. С 10 лет присоединились генерализованные эпилептические приступы по типу запрокидывания головы, отведения глазных яблок вверх, с утратой сознания, длительностью около 10 мин. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) зарегистрирована генерализованная эпилептиформная активность (рис. 1). Проводился подбор терапии: вальпроевая кислота, Леветирацетам.

В динамике эпилептические приступы сохранялись, участились до 8–9 раз в сутки, стали более длительными по продолжительности (до 30 мин). На ЭЭГ – ухудшение фонового ритма (в виде его замедления), нарастание индекса и амплитуды эпилептиформной активности, которая представлена в виде диффузных разрядов и фокальных в лобных отделах, с высоким индексом (до 70 %) (рис. 2).

Проводилась дальнейшая коррекция антиконвульсантной терапии (вальпроевая кисло-

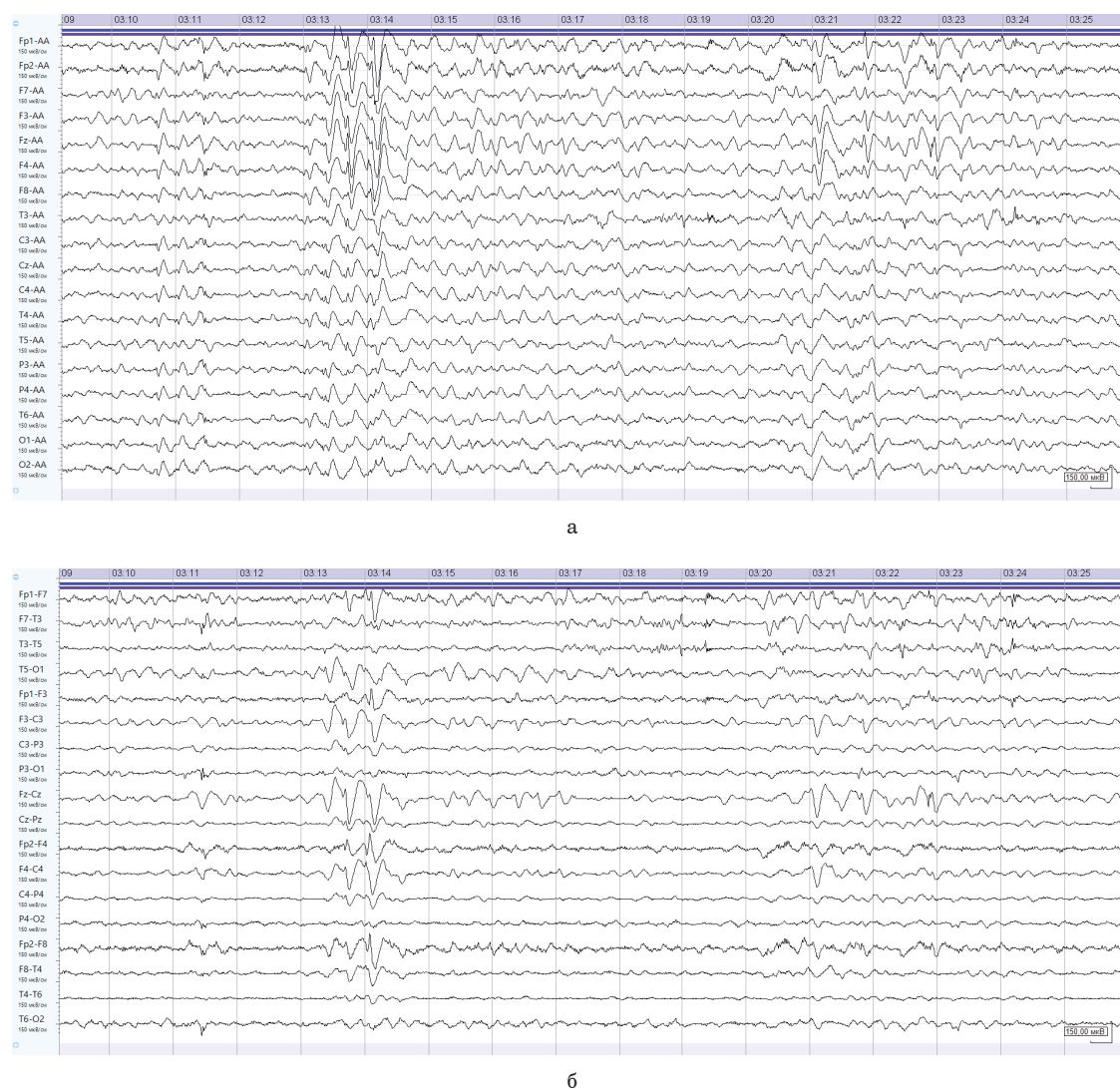


Рис. 1. Электроэнцефалограмма пациентки С. А. в возрасте 10 лет с синдромом Ретта: а – монополярный монтаж; б – биполярный вертикальный монтаж. Основной ритм замедлен. Фокальная эпилептиформная активность в виде комплексов «острая – медленная волна» в лобных отделах

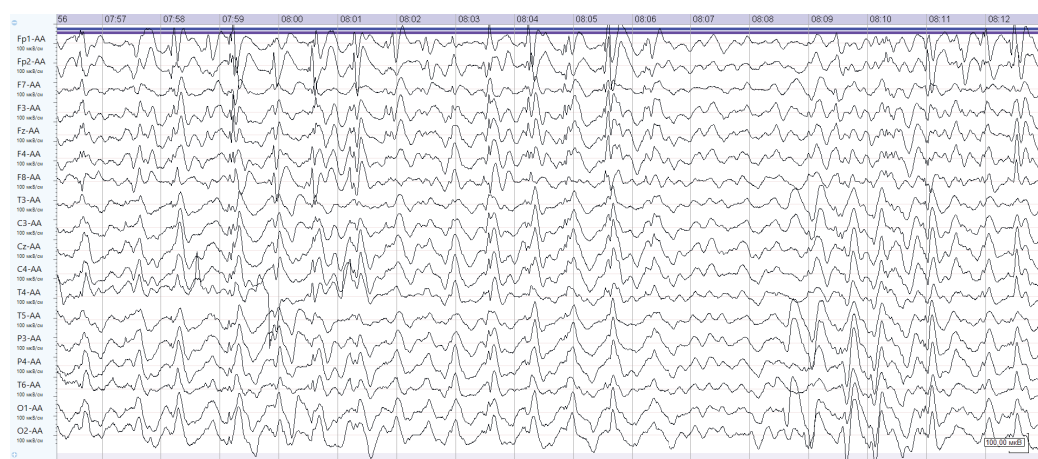
Fig. 1. Electroencephalogram of patient S. A., aged 10 years, with Rett syndrome: а – monopolar montage; б – bipolar vertical montage. The main rhythm is slow. Focal epileptiform activity in the form of “sharp – slow wave” complexes in the frontal areas

та, Топирамат, Ламотриджин, Леветирацетам, Клобазам). На ЭЭГ сохранялся высокий индекс эпилептиформной активности (рис. 3).

В возрасте 11 лет проведено полноэкзомное клиническое секвенирование – выявлена патогенная мутация в гене *MECP2* (с.1315 1337del в гетерозиготном состоянии), не зарегистрированная в базе данных. Секвенирование по Сэнгеру: мать – отрицательна, девочка – подтверждение мутации в гене *MECP2*. На основании клинико-молекулярных данных генетиком выставлен диагноз: «Синдром Ретта».

В настоящее время – приступы по типу замираний, кивков, падений, тонико-клонических судорог, длительностью 15–20 мин. Максимальный период ремиссии судорожных приступов – 2–3 дня, учащение их на фоне *mensis*.

В клинике проводился дальнейший подбор антиконвульсантной терапии (Руфинамид, Ламотриджин, Клобазам, Карбамазепин), однако сформировалось медикаментозно резистентное течение заболевания. Проводилась гормональная терапия (Метилпреднизолон) – без эффекта. Кетогенная диета в течение 10 ме-



а



б

Рис. 2. Электроэнцефалограмма пациентки С. А. в возрасте 10,5 года с синдромом Ретта: а – монополярный монтаж; б – биполярный вертикальный монтаж. Основной ритм замедлен, дезорганизован. Эпилептиформная активность в виде диффузных разрядов комплексов «острая – медленная волна» и фокальные разряды, независимо в правой и левой лобной областях

Fig. 2. Electroencephalogram of patient S. A. aged 10.5 years with Rett syndrome: а – monopolar montage; б – bipolar vertical montage. The main rhythm is slow, disorganized. Epileptiform activity in the form of diffuse discharges of “sharp – slow wave” complexes and focal discharges, independently in the right and left frontal areas

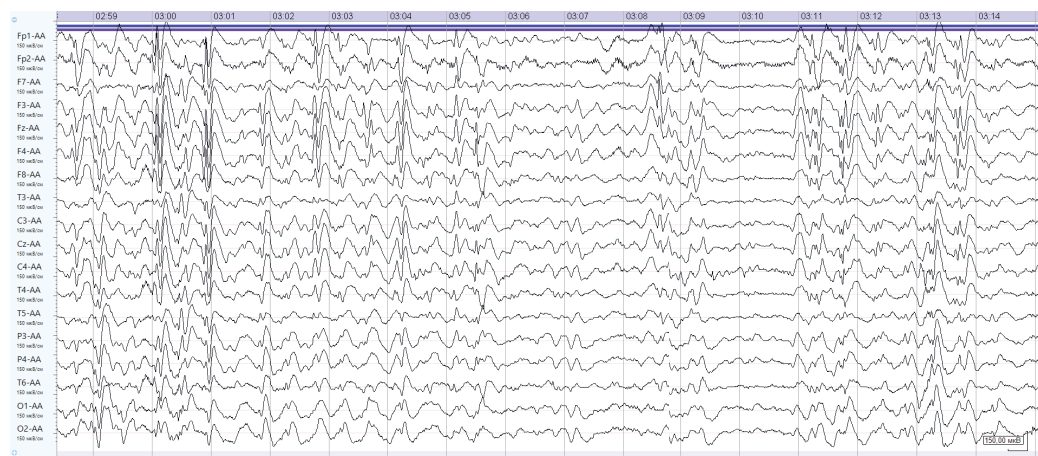


Рис. 3. Электроэнцефалограмма пациентки С. А. в возрасте 11 лет с синдромом Ретта. Монополярный монтаж. Основной ритм замедлен, дезорганизован. Эпилептиформная активность с высоким индексом в виде диффузных разрядов комплексов «острая – медленная волна»

Fig. 3. Electroencephalogram of patient S. A., aged 11, with Rett syndrome. Monopolar montage. The main rhythm is slow, disorganized. Epileptiform activity with a high index in the form of diffuse discharges of “sharp-slow wave” complexes

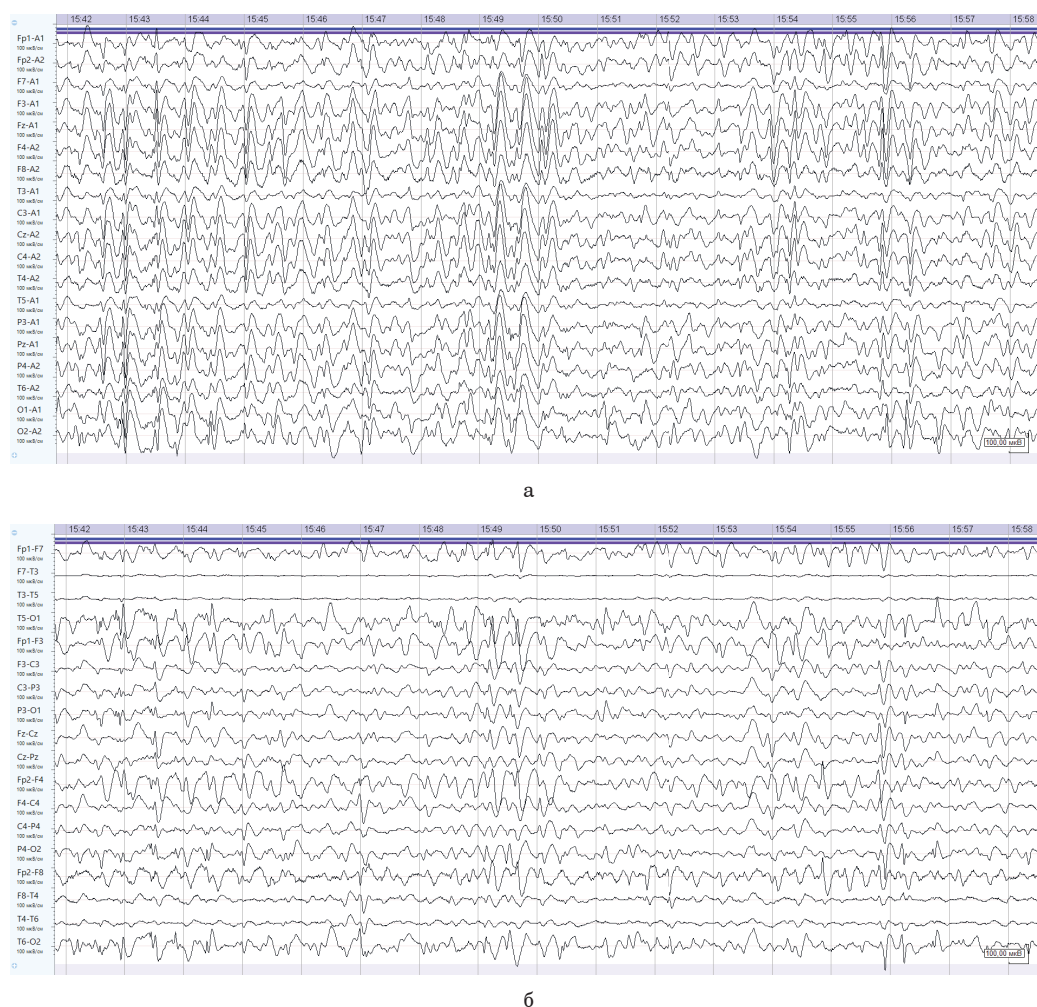


Рис. 4. Электроэнцефалограмма пациентки С. А., 12 лет, с синдромом Ретта: *а* – монополярный монтаж; *б* – биполярный вертикальный монтаж. Эпилептиформная активность в виде диффузных разрядов комплексов «острая – медленная волна» с высоким индексом

Fig. 4. Electroencephalogram of patient S. A., 12 years, with Rett syndrome: *a* – monopolar montage; *b* – bipolar vertical montage. Epileptiform activity in the form of diffuse discharges of “sharp – slow wave” complexes with a high index

сяцев – с положительным эффектом в виде урежения приступов.

В динамике – полная утрата навыков опрятности, самообслуживания, регресс речевого развития.

На ЭЭГ сохраняется генерализованная эпилептиформная активность (рис. 4).

Неврологический статус. Состояние по основному заболеванию тяжелое. Пациентка с выраженным когнитивным дефицитом, полный регресс речи, обращенную речь не понимает. Малоэмоциональна, нет интереса к окружающему. Стереотипии при положительных эмоциях – потирание руками, взмахи. Окружность головы – 54 см (3-й перцентильный коридор). Непостоянное расходящееся косоглазие слева. Лицо симметричное,

гипомимичное. Язык гипотоничный. Гиперсаливация. Слюну и пищу глотает самостоятельно. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы живые, равные. Координаторная атаксия, сама не ходит, только с поддержкой. Кифосколиоз. Периферические вазомоторные нарушения – холодные и синюшные конечности.

Диагноз: «Синдром Ретта (мутация в гене *MECP2* с.1315 1337del в гетерозиготном состоянии), псевдостационарная стадия (регресс умственного развития, аутистические проявления, атаксия, апраксия, стереотипии, кифосколиоз). Катаменальная зависимость эпилептических приступов».

В настоящее время в лечении получает Фелбамат, Перампанел.

Обсуждение

У пациентки на основании клинических симптомов, которые включали в себя пять основных и три дополнительных критерия, заподозрен синдром Ретта.

С учетом прогредиентности течения заболевания и регресса навыков (атаксия, апраксия, афазия, аутистические проявления), заболевание соответствует 4-й стадии.

Течение эпилепсии у пациентки имеет неуклонный фармакорезистентный прогрессирующий характер с временным эффектом на кетогенную диету.

Заключение

Данный случай демонстрирует сложности в клинической постановке диагноза синдрома Ретта и недостаточную осведомленность об этом заболевании профессионального сообщества.

При классической форме синдрома Ретта речевые расстройства, когнитивный регресс и потеря двигательных функций предшествуют появлению эпилептических приступов.

Течение эпилепсии представляет серьезную проблему для клинициста в связи с недостаточностью ответа на стандартные методы лечения, включая стероидную терапию и кетогенную диету. Кетогенная диета используется для смягчения симптоматики и пролонгации амбулаторной стадии болезни.

Прогностические критерии болезни определяются стадией синдрома Ретта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013).

Литература / References

- Leonard H., Cobb S., Downs J. Clinical and biological progress over 50 years in Rett syndrome. *Nat. Rev. Neurol.* 2017;13(1): 37–51. Doi: 10.1038/nrneurol.2016.186.
- Fehr S., Downs J., Ho G., de Klerk N. et al. Functional abilities in children and adults with the CDKL5 disorder. *Am. J. Med. Genet. A.* 2016;170(11):2860–2869. Doi: 10.1002/ajmg.a.37851.
- Townend G. S., Ehrhart F., van Kranen H. J. et al. MECP2 variation in Rett syndrome-An overview of current coverage of genetic and phenotype data within existing databases. *Hum. Mutat.* 2018;39(7): 914–924. Doi: 10.1002/humu.23542.
- Gold W. A., Krishnaraj R., Ellaway C. et al. Rett Syndrome: A Genetic Update and Clinical Review Focusing on Comorbidities. *ACS Chem. Neurosci.* 2018;9(2):167–176. DOI: 10.1021/acschemneuro.7b00346.
- Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Воинова В. Ю., Юров И. Ю. Синдром Ретта в России и за рубежом: научный исторический обзор // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 3. С. 25–31. [Vorsanova S. G., Yurov Yu. B., Voinova V. Yu., Yurov I. Yu. Rett syndrome in Russia and abroad: a scientific historical review. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(3):25–31. (In Russ.). Doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-25-31.
- Hagberg B., Aicardi J., Dias K., Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome. Report of 35 cases. *Ann. Neurol.* 1983;(14):471–479.
- Бурлуцкая А. В., Иваненко А. С., Статова А. В. Синдром Ретта: клинический случай // Кубанский науч. мед. вестн. 2021. Т. 28, № 1. С. 116–124. [Burlutsкая А. В., Иваненко А. С., Статова А. В. Rett syndrome: a clinical case. *Kuban scientific medical bulletin.* 2021;28(1):116–124. (In Russ.). Doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-116-124]
- Neul J. L., Kaufmann W. E., Glaze D. G. et al. Consortium RS. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol.* 2010;68(6):944–950. Doi: 10.1002/ana.22124.
- Townend G. S., Ehrhart F., van Kranen H. J. et al. MECP2 variation in Rett syndrome-An overview of current coverage of genetic and phenotype data within existing databases. *Hum. Mutat.* 2018;39(7): 914–924. Doi: 10.1002/humu.23542.
- Mouna Al., Husni Al. et al. Rett syndrome associated with continuous spikes and waves during sleep. *Acta Neurol Belg.* 2011;111(4):328–332.
- Yu Kong, Qiu-bo Li, Zhao-hong Yuan et al. Multimodal Neuroimaging in Rett Syndrome With MECP2 Mutation. *Front. Neurol.* 2022;(13): 838206. Doi: 10.3389/fneur.2022.838206.
- Shiohama T., Tsujimura K. Quantitative Structural Brain Magnetic Resonance Imaging Analyses: Methodological Overview and Application to Rett Syndrome. *Front. Neurosci.* 2022;(16):835964. Doi: 10.3389/fnins.2022.835964.
- Ehrhart F., Sangani N. B., Curfs L. M. G. Current developments in the genetics of Rett and Rett-like syndrome. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2018;31(2):103–108. Doi: 10.1097/YCO.0000000000000389.

Сведения об авторах

Людмила Михайловна Щугарева – доктор медицинских наук, профессор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия); врач-невролог Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий (Санкт-Петербург, Россия);

Оксана Васильевна Потешкина – кандидат медицинских наук, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия); врач-невролог Детского городского многопрофильного клинического специализи-

рованного центра высоких медицинских технологий (Санкт-Петербург, Россия);

Анна Петровна Скоромец – доктор медицинских наук, профессор Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); врач-невролог Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий (Санкт-Петербург, Россия); врач-невролог Центра восстановительного лечения «Детская психиатрия» им. С. С. Мнухина (Санкт-Петербург, Россия).

Information about the authors

Lyudmila M. Shchugareva – Dr. of Sci. (Med.), Professor, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia); Neurologist, Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies (St. Petersburg, Russia);

Oksana V. Poteshkina – Cand. of Sci. (Med.), North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia); Neurologist, Children's City

Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies (St. Petersburg, Russia);

Anna P. Skoromets – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov University (St. Petersburg, Russia); Neurologist, Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies (St. Petersburg, Russia); Neurologist, Center for Rehabilitation Treatment "Child Psychiatry" named after S. S. Mnukhin (St. Petersburg, Russia).

Принята к публикации 29.11.2024

Accepted 29.11.2024