

K. Deutscher<sup>1</sup>  
J. Deutscher<sup>1</sup>  
L. Bergmann<sup>1</sup>  
K. Tefs<sup>1</sup>  
K. Reichwald<sup>2</sup>  
V. Schuster<sup>1</sup>

## Das Rett-Syndrom: Klinische und molekulargenetische Befunde bei vier betroffenen Mädchen

*Clinical and molecular genetic findings in four girls with Rett syndrome*

### Zusammenfassung

Wir berichten über vier mental retardierte Mädchen, bei denen aufgrund charakteristischer klinischer Symptome ein Rett-Syndrom diagnostiziert wurde. Das Rett-Syndrom ist eine X-chromosomal-dominante neurologische Entwicklungsstörung, die sich typischerweise nach einer ungestörten frühkindlichen Entwicklung im Alter von 6 bis 18 Monaten manifestiert und 1/10000–15000 Mädchen betrifft. Kürzlich wurde das verantwortliche Gen, das *MeCP2*-Gen (Methyl-CpG-binding protein 2) identifiziert, das bei 80 Prozent der bisher untersuchten Mädchen mit Rett-Syndrom Mutationen aufwies. Die molekulargenetischen Untersuchungen unserer vier Patientinnen zeigten zwei häufige Mutationen des *MeCP2*-Gens, R168X (n=2) und T158M sowie eine erstmals beschriebene „Missense“-Mutation R294G.

### Schlüsselwörter

Rett-Syndrom · mentale Retardierung · Epilepsie · *MeCP2*-Gen · Mutationen

### Abstract

We report on four mental retarded girls with typical clinical signs of Rett syndrome. Rett syndrome is an X-linked neurodevelopment disorder which develops after a period of normal development at the age of 6 to 18 months, affecting 1/10000–15000 girls. Recently, the *MeCP2*-gene encoding the methyl-CpG-binding protein 2 has been shown to be mutated in 80 percent of girls with Rett Syndrome, studied so far. In our patients with Rett syndrome two common mutations of the *MeCP2*-gene, R168X (n=2) and T158M were found. In the 4th patient a novel „missense“ mutation R294G was identified.

### Key words

Rett syndrome · Mental retardation · Seizures · *MeCP2*-gene · Mutations

### Einleitung

Beim Rett-Syndrom handelt es sich um eine X-chromosomal-dominant vererbte neurologische Entwicklungsstörung, die mit einer Hirnatrophie und einer progredienten Demenz einhergeht. Die Häufigkeit liegt bei 1/10000–15000 Mädchen [2]. Es wurde erstmalig von Andreas Rett 1966 beschrieben und zunächst mit einer Hyperammonämie in Verbindung gebracht [6]. Der Krankheitsbeginn liegt typischerweise nach einer ungestörten pränatalen und postnatalen Entwicklung zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat. Charakteristisch ist ein teilweiser oder vollständiger

Verlust von bereits erworbenem Sprachvermögen und Handgeschick. Typisch sind stereotype Handbewegungen (z.B. Waschbewegungen). Zu den weiteren Symptomen gehören die Entwicklung einer Mikrozephalie, Ataxie, autistische Verhaltensweisen und epileptische Anfälle [9]. Das ausschließliche Vorkommen des klassischen Rett-Syndroms bei Mädchen ließ eine genetische Ursache vermuten [13].

Kürzlich wurde ein neues Gen, das *MeCP2*-Gen („Methyl-CpG-binding transcriptional repressor“), identifiziert, welches bei bis zu 77,6% der Mädchen mit Rett-Syndrom mutiert ist [1,4,12].

### Institutsangaben

<sup>1</sup>Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig  
<sup>2</sup>Department of Genome Analysis, Institute of Molecular Biotechnology, Jena

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. V. Schuster · Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche · Oststr. 21–25 · 04317 Leipzig · Tel. 03 41/9 72 62 62 · Fax 03 41/9 72 60 09 · E-mail: schv@medizin.uni-leipzig.de

### Bibliografie

Klin Pädiatr 2002; 214: 291–294 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0300-8630

99,5% aller Fälle sind sporadisch, so dass von einer hohen Spon-tanmutationsrate auszugehen ist [2].

## Patientinnen und Methoden

Wir berichten über vier Mädchen, bei denen die Diagnose eines Rett-Syndroms klinisch bereits vor einigen Jahren gestellt wurde. Nach Identifikation des *MeCP2*-Gens und dem Aufzeigen des Zu-sammenhangs von Mutationen dieses Gens mit dem Rett-Syn-drom führten wir bei diesen Mädchen zur Bestätigung der klini-schen Diagnose nun eine molekulargenetische Untersuchung durch.

## Methoden

Genomische DNA wurde mit Standardmethoden aus Vollblut ge-wonnen und mittels PCR („Polymerase-chain-reaction“) und ge-eigneten Primern (alle 4 Exons des *MeCP2*-Gens) amplifiziert [1,5]. Die Mutationssuche erfolgte mittels so genannter Einzel-strang-Konformations-Polymorphismus-Analyse (SSCP) und durch anschließendes direktes Sequenzieren der in der SSCP-Analyse auffälligen DNA-Fragmente.

## Patientinnen

Patientin 1 ist das einzige Kind gesunder Eltern, bei dem im Alter von neun Monaten ein statomotorischer und mentaler Entwick-lungsstillstand festgestellt wurde. Fünf Monate später traten erstmalig epileptische Anfälle auf. Eine ausführliche Stoffwech-seldiagnostik im Alter von drei Jahren konnte keine Ursache für die progrediente Demenz erheben. Die Patientin entwickelte

eine schwere tetraspastische Parese und zeigte im weiteren Ver-lauf zunehmend waschende, knetende Handbewegungen sowie intermittierende Hypoventilationen. Klinisch wurde aufgrund dieser Symptome der Verdacht auf ein Rett-Syndrom gestellt (Tab. 1). Im Alter von 17 Jahren wurde eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt, die eine „Missense“-Mutation T158M (473 C > T) im *MeCP2*-Gen zeigte (Abb. 1a).

Patientin 2 ist das erste Kind gesunder Eltern, das im Alter von 15 Lebensmonaten einen Entwicklungsstillstand bzw. einen zuneh-menden Verlust bereits erworbener Fähigkeiten zeigte. Im Alter von vier Jahren manifestierte sich ein epileptisches Anfallslei-den. Das Mädchen entwickelte im weiteren Verlauf autistische Verhaltensweisen, nestelnde Bewegungen und tachypnoische Phasen. Sie zeigte einen ataktischen, breitbeinigen Gang (Tab. 1). Bei ihr wurde im Alter von neun Jahren in der molekular-genetischen Untersuchung bisher ein Polymorphismus (S375S)

**Tab. 1** Charakteristische Symptome beim klassischen Rett-Syn-drom

	Pati- tin 1	Pati- tin 2	Pati- tin 3	Pati- tin 4
ungestörte frühkindliche Entwicklung (6 Monate)	x	x	x	–
stereotype Handbewegungen	x	x	x	x
Mikrozephalie	x	–	–	–
Epilepsie	x	x	x	x
Hyper-/Hypoventilationen	x	x	x	x
Tetraparese	x	–	–	–
keine Sprachentwicklung	x	x	x	x
mentale Retardierung	x	x	x	x

**Abb. 1a** Mutationsanalyse bei Patientin 1: links Nukleotidaustausch, rechts Normalsequenz.

**Abb. 1b** Mutationsanalyse bei Patientin 3: links Nukleotidaustausch, rechts Normalsequenz.

und eine erstmals beschriebene „Missense“-Mutation R294G (955 G > A) gefunden. Wir gehen davon aus, dass es sich hierbei tatsächlich um eine „Missense“-Mutation handelt, obwohl im Gegensatz dazu von anderen Arbeitsgruppen an dieser Position eine „Nonsense“-Mutation (R294X) gefunden wurde [3,4].

Bei Patientin 3 wurde ebenfalls im Alter von 15 Monaten ein Entwicklungsstillstand diagnostiziert. Im weiteren Verlauf entwickelte sie ein ausgeprägt ataktisches Gangbild und ein epileptisches Anfallsleiden. Sie verlor ihr bereits erworbenes geringes Sprachvermögen vollständig und zeigte zunehmend autistische Züge. Auffallend waren zusätzlich intermittierende Phasen von Hyperventilation sowie charakteristische Nestel- und Wringbewegungen der Hände. Aufgrund dieser Symptome wurde bereits im Alter von drei Jahren der Verdacht auf ein Rett-Syndrom gestellt (Tab. 1). Bei der molekulargenetischen Untersuchung im Alter von neun Jahren fanden sich ein Polymorphismus (P75L) sowie die „Nonsense“-Mutation R168X (502 C>T) im *MeCP2*-Gen (Abb. 1b), womit die klinische Verdachtsdiagnose eines Rett-Syndroms bestätigt werden konnte.

Patientin 4 ist das zweite Kind gesunder Eltern, das sich nach einer postnatalen Asphyxie durch Nabelschnurumschlingung primär leicht statomotorisch verzögert entwickelte (freies Sitzen mit zehn Monaten, unsicheres freies Laufen im Alter von 23 Monaten). Im zehnten Monat konnte sie wenige Worte sprechen, im weiteren Verlauf kam es zum Verlust dieser Worte. Im Alter von zwei Jahren zeigten sich erstmalig typische wringende Waschbewegungen der Hände sowie phasenhafte Hyper-Hypoventilationen. Das Mädchen entwickelte im Alter von fünf Jahren ein schwer einstellbares epileptisches Anfallsleiden. Im Alter von 12 Jahren konnte die Patientin nur mit Unterstützung laufen, zeigte eine deutliche Kyphose der Brustwirbelsäule und bzgl. der Sprache lediglich ein Lautieren (Tab. 1). Die durchgeführte molekulargenetische Untersuchung zeigte wie bei Patientin 3 die „Nonsense“-Mutation R168X (502 C>T) im *MeCP2*-Gen.

## Diskussion

Mutationen im *MeCP2*-Gen sind für mindestens 76% aller sporadischen Fälle des Rett-Syndroms verantwortlich [10]. Das phänotypische Spektrum bei *MeCP2*-Mutationen variiert zwischen letalen Verläufen bei betroffenen Jungen und unspezifischen milden neurologischen Symptomen und Lernschwierigkeiten, wie bei Familienuntersuchungen festgestellt wurde [6,10]. Bei unseren beschriebenen Patientinnen zeigen die ersten drei klassische Verläufe, während die letztbeschriebene sich primär verzögert entwickelt hat. Das klassische Rett-Syndrom tritt typischerweise nach einer ungestörten Entwicklung in den ersten sechs bis achtzehn Lebensmonaten auf. Zu den von Hagberg 1985 [2] beschriebenen diagnostischen Kriterien zählen mentale Retardierung, der Verlust bereits erworbener Fähigkeiten, insbesondere der Handgeschicklichkeit und der Sprache, ein verlangsamtes Schädelwachstum und stereotype Handbewegungen. Es treten zusätzlich häufig Hyperventilationen, Krampfanfälle, Wachstumsretardierung und Skoliosen hinzu. Das klinische Spektrum des Rett-Syndroms scheint jedoch wesentlich breiter zu sein, als ursprünglich angenommen (Tab. 2a,b). Die entscheidenden Kenntnisse über die Variabilität der klinischen Ausprägung bei *MeCP2*-Mutationen gehen aus Familienuntersuchungen hervor. Wan et

**Tab. 2a** Phänotypisches Spektrum bei *MeCP2*-Mutationen (Mädchen)

klassisches Rett-Syndrom
milde neurologische Defizite u. Lernschwierigkeiten
Milde mentale Retardierung
Mikrozephalie
Sprachstörungen

**Tab. 2b** Phänotypisches Spektrum bei *MeCP2*-Mutationen (Jungen)

neonatale Enzephalopathie mit Atemstörungen
Sprachstörungen
schwere mentale Retardierung
Mikrozephalie
Krampfanfälle

al. beschreiben eine betroffene Familie, bei welcher die Mutter lediglich milde intellektuelle Defizite hat, ihre Schwester und Tochter ein klassisches Rett-Syndrom aufweisen und ihr Sohn mit einer neonatalen epileptischen Enzephalopathie im Alter von 17 Monaten verstarb. Alle untersuchten Familienmitglieder wiesen eine 803delG-Mutation auf [12]. In einer weiteren Familie fanden sich bei der asymptomatischen Mutter, der Tochter mit klassischem Rett-Syndrom und bei dem Sohn mit einer neonatalen Enzephalopathie die T158M-Mutation [11]. Schwartzman et al. [8] fanden bei einem Jungen mit Klinefelter-Syndrom (47,XXY), der typische klinische Symptome eines Rett-Syndroms aufwies, eine seltene Mutation im *MeCP2*-Gen (Y141X, 423 C>G). Weder bei seinen Eltern noch bei seiner älteren Schwester wurde diese Mutation gefunden.

Die bei unseren Mädchen gefundenen Mutationen T158M und R168X gehören zu den häufigsten Mutationen bei Mädchen mit klassischem Rett-Syndrom [3,10]. In einer neueren Arbeit, in der 116 Patienten mit klassischem und atypischem Rett-Syndrom untersucht wurden, wurde auch bei einem Jungen diese „Missense“-Mutation T158M gefunden [3]. Als atypisches Rett-Syndrom werden diejenigen Patienten identifiziert, die nicht alle charakteristischen Symptome des klassischen Rett-Syndroms aufweisen (Tab. 1). In den bisher untersuchten Fällen des klassischen Rett-Syndroms einschließlich der hier vorgestellten Patientinnen gibt es keine Korrelation zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp. Eine Mikrozephalie fand sich in den untersuchten Fällen lediglich bei Patientin 1, die eine „Missense“-Mutation in der „methylbindenden Domäne“ (MBD) des *MeCP2*-Gens hat. Dieser Zusammenhang mit einer Verringerung des Schädelwachstums zur Position der Mutation wurde kürzlich von Hoffbuhr et al. [3] beschrieben. Die von dieser Arbeitsgruppe beschriebene Korrelation von schwereren klinischen Verläufen bei Mutationen in der „methylbindenden Domäne“ (T158M) im Vergleich zu Mutationen in der sog. „transcriptional repression domain“ (R294X) lässt sich anhand unserer Ergebnisse nicht bestätigen.

Anhand von Studien an seltenen familiären Fällen wird davon ausgegangen, dass die Schwere des Krankheitsbildes mit dem Inaktivierungsmuster des mutierten X-Chromosoms zu korrelieren scheint [3,10].

Auch scheint es gravierende Verläufe bei Mädchen zu geben, bei denen die typische ungestörte frühkindliche Entwicklung fehlt, die einen ähnlichen klinischen Verlauf wie betroffene Jungen zeigen [7]. Daher ist die Suche nach *MeCP2*-Mutationen sicher nicht nur bei Mädchen mit klinisch diagnostiziertem Rett-Syndrom zur Bestätigung der Diagnose sinnvoll. Sie könnte vielmehr auch eine diagnostische Hilfe sein bei weiblichen Säuglingen mit entwicklungsneurologischen Auffälligkeiten und mentaler Retardierung, auch wenn eine Periode der ungestörten Entwicklung fehlt. Darüber hinaus ist möglicherweise ein Screening auf *MeCP2*-Mutationen sinnvoll bei Jungen mit unklarer mentaler Retardierung, entwicklungsneurologischen Problemen sowie bei Patienten mit neonataler Enzephalopathie unklarer Ätiologie. Darüber hinaus kann betroffenen Familien eine gezielte genetische Beratung angeboten werden.

## Literatur

- 1 Amir RE, Van den Veyer IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185–188
- 2 Hagberg B. Rett's syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 405–408

- 3 Hoffbuhr K, Devaney JM, LaFleur B, Sirianni N, Scacheri C, Giron J, Schuette J, Innis J, Marino M, Philippart M, Narayanan V, Umansky R, Kronn D, Hoffmann EP, Naidu S. *MeCP2* mutations in children with and without the phenotype of Rett syndrome. *Neurology* 2001; 56: 1486–1495
- 4 Laccone F, Huppke P, Hanefeld F, Meins M. Mutation spectrum in patients with Rett syndrome in the German population: Evidence of hot spot regions. *Hum Mutat* 2001; 17: 183–190
- 5 Reichwald K, Thiesen J, Wiehe T, Weitzel J, Straetling WH, Kioschis P, Poustka A, Rosenthal A, Platzer M. Comparative sequence analysis of the *MECP2*-locus in human and mouse reveals new transcribed regions. *Mamm Genome* 2000; 11: 182–190
- 6 Rett A. Über ein zerebral-atrophisches Syndrom bei Hyperammonämie. *Wien Med Wochenschr* 1966; 116: 723–726
- 7 Schanen NC, Kurczynski TW, Brunelle D, Woodcock MM, Dure LS, Percy AK. Neonatal encephalopathy in two boys in families with recurrent Rett syndrome. *J Child Neurol* 1998; 13: 229–231
- 8 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. *Neuropediatrics* 2001; 32: 162–164
- 9 Trevathan E, Moser H. Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. *Ann Neurol* 1988; 23: 425–428
- 10 Van den Veyver IB, Zoghbi HY. Methyl-CpG-binding protein 2 mutations in Rett syndrome. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 275–279
- 11 Villard L, Cardoso AK, Chelly PJ, Tardieu M, Fontes M. Two affected boys in a Rett syndrome family – Clinical and molecular findings. *Neurol* 2000; 55: 1188–1193
- 12 Wan M, Lee SSJ, Zhang X, Houwink-Manville I, Song HR, Amir RE, Budden S, Naidu S, Pereira JLP, Lo IFM, Zoghbi HY, Schanen NC, Francke U. Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial *MECP2* mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1520–1529
- 13 Zoghbi H. Genetic aspects of Rett syndrome. *J Child Neurol* 1988; 3: 576–78

## Buchbesprechung

Eberhard Mönch: **Defekte des Harnstoffzyklus**. Uni-Med-Verlag, Bremen 2001. 72 S., 14 Abb., DM 79,80

Angeborene Störungen der Harnstoffsynthese sind in der Summe ca. so häufig wie die Phenylketonurie. Ihr teilweise fulminanter Verlauf als Hyperammonämiesyndrom verlangt rasches diagnostisches und therapeutisches Handeln. Eine zeitgemäße und für den metabolischen Laien verständliche Darstellung dieser Stoffwechselproblemgruppe ist daher höchst willkommen. Die von E. Mönch erstellte Monographie führt in einzelnen Kapiteln zunächst allgemein in die Systematik der Stickstoffentgiftung und die Pathobiochemie von Hyperammonämien ein, um dann auf die Einzelerkrankungen in Diagnostik und Therapie einzugehen. Die teilweise komplizierten Sachverhalte sind in übersichtlichen schematischen Zeichnungen verständlich und ansprechend dargestellt. Die Fülle von zusammenfassenden farblich erkennbaren Hervorhebungen macht eine Erfassung

des Buchinhaltes im „Schnelldurchgang“ möglich. Einzelne Aussagen stehen jedoch nicht im Einklang mit publizierten Konsensusleitlinien, wie z. B. die fehlende Empfehlung der Hämodialyse als effektivste Methode zur Behandlung der akuten Hyperammonämie. Relativ diffus und unkritisch von der älteren Literatur übernommen sind die Vorstellungen zur Herstellung einer anabolen Stoffwechselsituation. Es wird eine Zufuhr von bis zu 30 g Glukose/Tag unter teilweiser Verwendung von Insulin empfohlen, ohne die Konsequenzen für den Leberstoffwechsel im Sinne einer Verfettung und verminderten  $\beta$ -oxidativen Energiegewinnung zu bedenken. Die vorliegende Monographie ist eine sinnvolle Zusammenstellung, die vor allem für Klinikassistenten geeignet ist, deren Empfehlungen jedoch teilweise nicht unkomentiert übernommen werden können.

H. Böhles, Frankfurt a. Main