

# Rett Sendromu: Üç Olgu Sunumu

## RETT SYNDROME: THREE CASE REPORTS

Dr. Burcu ÇAKALOZ,<sup>a</sup> Dr. Şahbal ARAS<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Psikiyatri AD, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, DENİZLİ

<sup>b</sup>Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

### Özet

Rett Sendromu X'e bağlı dominant geçiş gösteren, kızlarda görülen, ilerleyici nörogelişimsel bir bozukluktur. Bu yazıda Rett Sendromu tanısı ile izlenen 3 olgunun klinik, psikometrik ve laboratuvar bulguları, Rett Sendromu ile ilgili son bilgiler ışığında tartışılmıştır. Tanı konulurken, tipik olgular dışında farklı klinik özellikler gösteren olguların varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi semptomatik ve destekleyici olup, tam düzelmenin olmadığı bilinmektedir. Olası duygusal sorunlara yönelik olarak sağlanacak psikiyatrik yardım ailenin baş etme gücünü ve tedavi uyumunu artırabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Rett sendromu, yaygın gelişimsel bozukluk, klinik çeşitlilik

### Abstract

Rett Syndrome is a progressive neurodevelopmental disorder characterized by X-linked dominant transmission and occurs in girls. This study discusses in the light of the latest information about Rett Syndrome the clinical, psychometrical and laboratory findings related with three Rett Syndrome cases under observation. In the course of diagnosis, it should be taken into consideration that apart from typical cases, there are also atypical cases with different clinical results. The treatment is a symptomatic and supportive nature and the psychiatric assistance to be provided to address the possible emotional problems may improve the family's ability to overcome the situation as well as contributing to the process of adaptation to treatment.

**Key Words:** Rett syndrome, pervasive developmental disorder, clinical variability

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005, 14:159-164

**Y**aygın gelişimsel bozukluklar arasında yer alan Rett Sendromu (RS), X'e bağlı dominant geçiş gösteren, 10-15 bin kızda bir görülen, ilerleyici nörogelişimsel bir bozukluktur.<sup>1-3</sup> RS'nin, fenilketonüriden daha yaygın bir bozukluk olduğu ve kızlarda ağır mental retardasyonun Down sendromundan sonra en sık 2. nedeni olduğu ileri sürülmektedir.<sup>2,4</sup>

Normal prenatal ve perinatal dönem ve ilk 5-6 ay boyunca normal gelişim ve doğumda normal olan baş çevresi ile birlikte mikrosefaliye yol açacak şekilde baş çevresi büyümesinin durması

tanı için temeldir.<sup>5</sup> Ayrıca kazanılmış becerilerin azalması veya kaybı, gelişimde belirgin gecikme, el stereotipleri, yürüyüş ve gövde apraksisi tanı için gerekli ölçütler olarak belirtilmiştir. Solunum bozuklukları, EEG anormallikleri, spastisite, ileri evrelerde kas yıkımı ve distoni, periferik motor bozukluk, skolyoz, büyüme geriliği, hipotrofik küçük soğuk ayak tanısı destekleyen özelliklerdir.<sup>5</sup> Hagberg ve Skjeldal tarafından RS'nin 5 farklı çeşidi tanımlanmıştır.<sup>6</sup> İlkinde klasik Rett bulguları vardır ama tabloya nöbetler hakimdir ve başlangıç 6 aydan önce olabilir. İkincisinde gerilemenin hiçbir zaman açıkça gösterilemediği olgular vardır ve bu nedenle konjenital veya erken RS olarak adlandırılır. Üçüncüsü klasik RS'e göre daha geç ve daha dereceli bir gerilemenin olduğu olgulardır. Dördüncüsü konuşmanın korunmuş olduğu çeşittir. Beşincisi 'forme fruste' RS, gerileme 1-3 yaşlarında olur ama klasik RS kadar ağır değildir.<sup>6</sup>

Geliş Tarihi/Received: 28.07.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 29.11.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Burcu ÇAKALOZ  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri AD, Bayramyeri, DENİZLİ  
burcucakalozdr@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Etiyolojisi bilinmemekle birlikte genetik bir bozukluk olduğu düşünülmektedir.<sup>7</sup> 1999'da Amir ve ekibi RS'de MECP2 geninin Xq28 uzun kolun telomerik bölgesinde mutasyon bulunduğunu bildirmektedirler.<sup>7,8</sup> MECP2 mutasyonunun sporadik klasik RS olgularının %75-90'ında ve ailesel olguların %50'sinde saptandığı belirtilmektedir.<sup>9,10</sup> Beyin görüntüleme çalışmalarında, RS'li olgularda beyin boyutunda normal sınırların ötesine geçmeyen bir küçülme saptandığı bildirilmektedir.<sup>11</sup> Ayrıca, beyin dokusu ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda değişmiş düzeylerde nörotransmitterler, biyojenik aminler, opioidler ve asetilkolin ya da bunların metabolitleri bildirilmiştir.<sup>12</sup>

Bu yazıda Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Psikiyatrisi AD'nda RS tanısı ile izlenen 3 olguya ait klinik, psikometrik, nörolojik ve laboratuvar incelemeleri RS ile ilişkili yazın ışığında tartışılmaktadır.

### Olgu Sunumları

#### OLGU I: 3 yaş 2 aylık

**İlk başvuru şikayeti ve öyküsü:** Yaşlıtlarına göre gerilik yakınmasıyla çocuk nörolojisi polikliniğine getirilen kız olgu, otizm açısından değerlendirme istemiyle çocuk psikiyatrisi polikliniğine yönlendirilmiştir.

Olgu, 26 yaşındaki annenin 2 erkek çocuğundan sonra, planlamadan, rahim içi araç kullanırken kalın hamileliğinden sonra normal vajinal yoldan dünyaya gelmiştir. Doğum ağırlığı 3250 gr (25-50 p), boyu 50 cm (25-50 p), baş çevresi 34 cm (25-50 p) olarak belirlenmiştir. Doğum öncesi dönemde ve doğum sırasında herhangi bir sorun tanımlanmamaktadır.

Gelişim öyküsünde 2 aylıkken başını dik tutabildiği, 4-5 aylıkken taklide dayalı oyunlar oynayabildiği, ilk aylarda annenin yüzüne ve sesine uygun coşkusal tepkiler verebildiği, 6 aylıkken biberonunu tutarak beslenmeye destek olduğu, 10 aylıkken desteksiz oturabildiği, 11 aylıkken sıralayabildiği, 1,5 yaşına kadar yaklaşık 4-5 sözcük kullanabildiği belirtilmektedir. Sfinkter kontrolünü hiç kazanamamıştır. Olgunun gelişimi ilk 10 aylığa kadar normal iken, aile 10. aydan itibaren duraklama ve gerileme fark ettiklerini belirtmektedir. İlk

olarak çevreye ve oyuna olan ilginin ve göz temasının, ardından söylemekte olduğu 4-5 sözcüğün kullanımının azaldığı fark edilmiştir. Bir yaşından itibaren amaca yönelik el becerilerinin kaybının gözlemlendiği ve arkasından el bükme tarzında hareketler yapmaya başladığı, sıralama yeteneğinin gerilediği, 1,5 yaşından sonra amaçlı sözcük kullanımının kaybolduğu bildirilmiştir.

Kliniğimizde 2 yaş 10 aylık iken ilk değerlendirildiğinde, amaçlı el kullanımı yoktu. El bükme tarzında orta hat stereotipleri ve yerinde sallanma hareketi gözleniyordu. Çevreye ilgisi oldukça sınırlı, göz teması kısıtlıydı. Mikrosefali olarak değerlendirilen olguda, yerinde sözcük kullanımı olmayıp bilinçsiz 1-2 hece ile sınırlı sözcüğe benzer vokalizasyonları vardı. Uyku düzeninde bozukluk, sık sık ağlama tanımlanıyordu. Ayrıca son 5 aydır diş gıcırdatma, ağız şapırdatma, uyanırken derin nefes alma, ellerini ısırma davranışı tanımlanıyordu. 2 yaş 8 aylıkken 3-4 saniye süren, ağız çevresinde morarma ve gözlerde kayma şeklinde nöbetlerin başladığı öğrenildi. İleri değerlendirmede çekilen EEG'sinde "sağ hemisferden kaynaklanan epileptiform anormallik" saptanması üzerine 'Valproat' sağaltımına başlandı. Olgunun yapılan MRG ve EMG tetkikleri normal olarak saptandı. Olgunun boy, ağırlık, baş çevresi değerleri aşağıdaki gibidir.

	Boy	Ağırlık	Baş Çevresi
5 AY (6 aylığa göre)	65 cm (50-75 p)	6500 gr (10-25 p)	44 cm (75-90 p)
27 AY (24 aylığa göre)	84 cm (25-50 p)	10000 gr (3-10 p)	44.7 cm (3 p ↓)
35 AY (36 aylığa göre)	86 cm (3-10p ↓)	10300 gr (3 p ↓)	46 cm (3 p ↓)

Özgeçmişinde önemli bir özellik saptanmamıştır. Soygeçmişinde, annesinin dayısının oğlundan motor ve zihinsel gerilik olduğu bildirilmiştir. Anne baba arasında akraba evliliği tanımlanmamaktadır.

#### OLGU II: 2 yaş 4 aylık

**İlk başvuru şikayeti ve öyküsü:** Gelişim geriliği ve mikrosefali nedeniyle çocuk nörolojisinde izlenen kız hasta bu klinikten çocuk psikiyatrisine yönlendirilmiştir.

Olgumuz, annenin 26 yaşında iken ilk hamileliğinden dünyaya gelen tek çocuğudur. Doğum normal vajinal yoldan, zamanında, sorunsuz olarak gerçekleşmiştir. Doğum sırasındaki ağırlığı 3000gr (10-25 p), baş çevresi 34 cm (25-50 p) olarak belir-

lenmiştir. Doğum öncesi ve sonrasında herhangi bir sorun tanımlanmamaktadır.

İlk üç ayda beslenme güçlükleri ve büyüme - gelişme geriliği olan olgunun 5-6 aya kadar yeterli göz teması kuramadığı bildirilmiştir. Dördüncü aydaki değerlendirmesinde baş çevresi normal bulunan olgunun 7. aydaki değerlendirmesinde baş çevresinin normalden küçük olduğu belirlenmiştir. Varolan sosyal gülümseme ve çevreye ilginin 6. aydan sonra azaldığı, ele bakma stereotipilerinin 7. ayda başladığı dikkati çekmiştir. Olgu, yaklaşık 10 aylıkken oturmaya, 4-5 sözcük kullanmaya ve 16 aylıkken sıralamaya başlamıştır. Zaman içinde amaçlı el kullanımının ve sıralama yeteneğinin azaldığı belirtilen olguda sfinkter kontrolü gelişmiştir.

Kliniğimizde ilk değerlendirildiğinde 2 yaşında olan olgunun yürüyemediği ve amaçlı el kullanımının olmadığı gözlemlendi. Ellerine bakma tarzında stereotipleri vardı. Taklide dayalı oyunları oynayamadığı gözleniyordu. Verilen basit komutları anlamıyordu. Çevreye ilgisi ve göz teması oldukça sınırlıydı. Mikrosefalik olarak değerlendirilen olguda, sözcük kullanımının 4-5 hece ile sınırlı olduğu gözlemlendi. Televizyonda müziğe meraklı olduğu belirtiliyordu. 8 aylık ve 2 yaşında iken yapılan beyin manyetik rezonans tetkiki normal olarak değerlendirilmiştir. EEG'si, 7 aylık ve 2 yaş 3 aylık iken değerlendirilerek normal bulunmuştur. Olgunun boy, ağırlık, baş çevresi değerleri aşağıdaki gibidir.

	Boy	Ağırlık	Baş Çevresi
4 AY (4 aylığa göre)			39 cm (25-50 p)
7 AY (6 aylığa göre)	84 cm (25-50 p)	10000 gr (3-10 p)	39.5cm (3 p ↓)
35 AY (36 aylığa göre)	80 cm (10 p ↓)	11000 gr (10-25 p)	43 cm (3 p ↓)

Özgeçmişinde, önemli bir özellik saptanmamıştır. Soygeçmişinde, annenin dayısının kızında nöbet öyküsü, babanın 2. derece erkek akrabasında zeka geriliği bildirilmiştir. Anne baba arasında akraba evliliği tanımlanmamaktadır.

### OLGU III: 10 yaş

**İlk başvuru şikayeti ve öyküsü:** Gelişim geriliği nedeniyle çocuk nörolojisi kliniğinde değerlendirilen kız olgu bu klinikten çocuk psikiyatrisine yönlendirilmiştir.

İki çocuklu ailenin 2. kızı olarak anne 24 yaşındayken hastanede normal vajinal yoldan 3500 gr (50-75 p) olarak dünyaya gelmiştir. Doğum öncesi ve doğum sırasında herhangi bir sorun tanımlanmamaktadır.

Gelişimi ilk 3 ay normal olarak tanımlanmakta olup, 4. aydan itibaren başlayan kusmalarla büyüme duraklamış, çevreye ilgisi azalmaya başlamıştır. Dil gelişimi mırıldanma şeklinde sesler çıkarmanın ötesine geçememiştir. Sfinkter kontrolü gelişmemiştir. Beş buçuk yaşında ayakta durmaya ve sıralamaya başlamıştır. Dört buçuk yaşında iken çekilen EEG'sinde bozukluk saptanması üzerine valproat başlanmış ve daha sonra çekilen EEG'inde bilateral pariyetal ve orta hatta belirgin epileptiform deşarjlar saptanmıştır ve ilaç sağaltımında Lamotrijine geçilmiştir.

Kliniğimizde ilk değerlendirildiğinde 6 yaşında olan olgu, tutunarak ayakta durabiliyordu. El becerilerinde kısıtlılık, ellerini yalama ve kanat çırpma şeklinde stereotipleri, orta hatta bükme hareketleri vardı. Çevreye ilgisi oldukça kısıtlıydı. Bilinçli sözcük kullanımı olmayıp, mırıldanma şeklinde ses çıkarıyordu. Dönen cisimlere ilgisi olan olgunun müziği çok sevdiği belirtiliyordu. Diğer yandan olgunun son dönemlerde daha sakin olduğu bildirilmişti. 10 yaşında iken boyu 135 cm (25-50 p), ağırlığı 30 kg (25-50 p), baş çevresi 49 cm (-2 SS altında) olarak belirlenmiştir.

Özgeçmişinde 2-3 ay arası ağır kusma problemi dışında, olgunun strabismus ve pes ekinovalgusu mevcut idi. Soygeçmişinde, anne ve baba kardeş çocukları olup anne ve babanın teyzesinin kızında (18 yaş) ilerleyici yıkımla sonuçlanan epileptik nöbetler ve ağır zeka geriliğinin bulunduğu bildirilmiştir.

Bu üç olgunun, klinik özellikleri Tablo 1'de, Denver (II) Gelişimsel Tarama Testi Bulguları Tablo 2'de, laboratuvar bulguları karşılaştırmalı olarak Tablo 3'te yer almaktadır.

### Tartışma

Sunulan bu üç olgu RS'nin klinik özelliklerini taşımaktadır. Olguların tümü gelişimde belirgin gecikme görünümü, yürüyüş ve gövde apraksisi, el

**Tablo 1.** Olguların klinik özellikleri.

	Destekli oturma	Sıralama	Tutunmadan yürüme	Sfinkter kontrolü	Gelişimin durma yaşı	Mikrosefali	Amaçlı el hareket kaybı	Stereotipleri	Nöbet	Kendine zarar verici davranışlar	Ataksi
Olgu I	10 ay	11 ay	Yok	Yok	10 ay	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Olgu II	9-10 ay	16 ay	Yok	Yok	7 ay	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var
Olgu III	24 ay	5.5 yaş	Yok	Yok	4 ay	Var	Var	Var	Var	Yok	Var

stereotipleri şeklindeki RS için gerekli ölçütleri karşılamaktadır. Olgu I ve Olgu II’de baş çevresi ilk olarak 6 aydan sonraki bir dönemde mikrosefali olarak saptanmıştır ve bu 2 olguda klasik RS için gerekli tanı ölçütlerinin hepsini karşılamaktadır. Üçüncü olguda baş çevresi büyümesinin duraklama zamanı bilinmemektedir ve diğer yandan bu olguda gelişimdeki duraklama 4. ay gibi daha erken dönemde başlamakta ve bundan sonra tipik RS kliniği ortaya çıkmaktadır. Gerilemenin tam olarak gösterilemediği bu olgu Hagberg ve Skjeldal’ın tanımladığı Konjenital RS tablosuna uymaktadır.<sup>6</sup>

Üç olguda saptanan destekleyici ölçütler; Olgu I’de solunum bozuklukları, Olgu I ve II’de büyüme geriliği, Olgu II ve III’te 3., 4. aylardan itibaren beslenme sorunları, Olgu III’te ayakta şekil bozukluğu, Olgu I ve III’de ajitasyon dönemleri ve EEG bozukluğu ve Olgu I’te epileptik nöbetler şeklindedir.

RS’nun doğal süreci; duraklama evresi, bilişsel ve motor yıkımla gerileme evresi, gerileme sonrası durağan evre, motor bozulma evresi olmak üzere 4 evreye ayrılmaktadır.<sup>7,12</sup> 6 ay-1,5 yaşında başlayan duraklama evresindeki belirtiler gelişim-

**Tablo 2.** Denver (II) gelişimsel tarama testi sonuçları.

Gelişim alanları	Kişisel-sosyal	İnce motor	Dil	Kaba motor
Olgu I (2 yaş 4 ay)	11 ay	11 ay	11 ay	12 ay
Olgu II (2 yaş 2 ay)	15 ay	17 ay	14 ay	14 ay
Olgu III (9 yaş 11 ay)	16 ay	14 ay	9 ay	14 ay

de durma, baş çevresi büyümesi, oyun ilgisi, iletişim ve göz temasında azalma şeklindedir. 1-4 yaş arasındaki gerileme evresinde gelişimsel bozulma, otistik özellikler ve stereotipler, konuşma kaybı, sık el bükme hareketleriyle birlikte el becerileri kaybının olduğu ağır demans, ince motora göre kaba motor becerilerin daha fazla korunması, apraksi, ataksi ve uyanıkken hiperventilasyonla birlikte düzensiz solunum, uyku düzensizlikleri, amaçsız bağırmalardır. Bu evrede nöbetler başlayabileceği belirtilmektedir. Okul öncesinden okul yıllarına uzanan durağan evrede belirgin motor fonksiyon bozuklukları ve gövde ataksisi ile birlikte ileri derecede ağır zeka geriliği sürer, ancak otizm büyük bir sorun oluşturmaktan çıkar. Bu

**Tablo 3.** Laboratuvar bulguları.

	Biyo-kimya	Tam Kan Sayımı	TFT (tiroid fonksiyon testi)	Amonyak (20-120 µg/dL)	Laktik Asit (8.1-15.3 mg/dL)	Piruvik Asit (0.3-0.9 mg/dL)
Olgu I	N	N	N	214.8 (↑), 32.1 (N)	21.4 (↑), 13.3 (N)	0.65 (N)
Olgu II	N	N	N	60.9 (N)	-	-
Olgu III	N	N	-	193 (↑), 67.5 (N)	22.3 (↑)	1.18 (↑)

dönemde, bazı bireylerin yeni beceriler kazanabileceği belirtilmektedir.<sup>12</sup> Mental yaşın, 8 ayın altında olduğu bildirilmektedir.<sup>9</sup> 15 yaş civarında görülen motor bozulma evresinde, hareket yeteneği belirgin derecede azalır.<sup>12</sup>

Olgu I ve II, amaçlı el hareketlerinin yokluğu, stereotipilerin, apraksi, ataksik yürüyüş ve düzensiz solunum gibi belirtilerle 2. evrede, Olgu III ise en son değerlendirmede ajitasyonun ortadan kalkmasıyla birlikte belirtilerin daha durağan hale geldiği 3. evrede oldukları düşünülmüştür.

RS erken dönemde fark edilmeyebileceği belirtilmekle birlikte zayıf emme ve belli belirsiz motor ve bilişsel yetersizlik, bazen de solunum güçlükleri gösterebildikleri bildirilmektedir.<sup>13,14</sup> Geriye dönük bilgi almanın sınırlılıklarıyla birlikte, Olgu I için herhangi bir erken dönem belirtisinden söz edilmemektedir. Ancak Olgu II ve III'te erken bulgular olarak düşünebileceğimiz yeterli göz teması kuramama veya beslenme-yeme sorunları ilk 5 aydan önce tanımlanmaktadır. Ayrıca, bizim olgularımızın 3'ünde de emeklemenin olmaması da RS'li çocuklarda emeklemenin nadir olduğu düşüncesini destekler niteliktedir.<sup>15</sup>

Klasik RS'li olguların %75'inde en az bir epileptik nöbet görüldüğü ve yaklaşık %50'sinde jeneralize veya fokal nöbetlerin devam ettiği bildirilmektedir.<sup>11</sup> Olgu I ve III'te EEG bozukluğu, Olgu I'de epileptik nöbetler vardır. Olgu II ise halen EEG bozukluğu ve epileptik nöbetlerin çıkabileceği evrede olduğundan bu açıdan risk taşımaktadır.

Önceleri RS ile hiperamonyemi ilişkilendirilmiştir.<sup>16</sup> Ancak günümüzde bu görüş geçerliliğini yitirmiştir ve olguların az bir kısmında geçici ve değişken hiperamonyemi bildirilmektedir.<sup>7</sup> Olgu I ve III'te ilk değerlendirmede hiperamonyemi saptanmıştır, daha sonra tekrarlanan değerlendirmelerde amonyak normal bulunmuştur. RS'li kızlarda karbonhidrat metabolizmasında anormallikler, plazma laktat ve pirüvat düzeylerinde orta düzeyde yükselmeler, serebrospinal sıvıda laktat ve pirüvat düzeylerinde yükseklik olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>16</sup> RS'deki yüksek BOS laktat düzeylerinin

hiperventilasyonla ilişkili olduğu belirtilmektedir.<sup>7</sup> Olgu I'deki laktik asit düzeyindeki yükseklik hiperventilasyon ve apne şeklindeki solunum anormallikleriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

RS'nin tıbbi yönlendirmesi temelde semptomatik ve destekleyicidir ve tam düzelmenin olmadığı bilinmektedir.<sup>7</sup> Yönlendirme her bir hastanın becerilerini en üst sınıra çıkarmayı ve yapabilecekleri tüm beceri alanlarını kolaylaştırmayı amaçlamalıdır. Gelişen nöbetlerin kesin tanısı ve uygun tedavinin belirlenmesinin önemli olduğu belirtilmektedir.<sup>17</sup> Süregen-ilerleyici hastalığı olan bir çocuğun ailesinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceği ve ebeveynlerin ruhsal sorunlar yaşayabileceği gerçeğinden yola çıkılarak, olası sorunlar için bu 3 olgunun ailesine sağlanacak yardım, baş etme gücünü ve tedavi uyumunu artırabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Balmer D, Arredondo J, Samaco RC, et al. MECP2 mutations in Rett syndrome adversely affect lymphocyte growth, but do not affect imprinted gene expression in blood or brain. *Hum Genet* 2002;110:545-52.
2. Hagberg B, Hagberg G. Rett syndrome: Epidemiology and geographical variability. *European Child and Adolescent Psychiatry* 1997;6:5-7.
3. Skuse DH, Kuntsi J. Molecular genetic and chromosomal anomalies: cognitive and behavioural consequences. In: Rutter M; Taylor E, eds. *Child and Adolescent Psychiatry* 4<sup>th</sup> ed. Oxford Blackwell Publishing; 2002. p.205-40.
4. Hagberg B. Rett syndrome: Clinical peculiarities and biological mysteries. *Acta Paediatr* 1995;84:971-6.
5. The Rett Syndrome Diagnostic Working Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:425-8.
6. Hagberg BA, Skjeldal OH. Rett variants: A suggested model for inclusion criteria. *Pediatric Neurology* 1994;11:5-11.
7. Ellaway C, Christodoulou J. Rett syndrome: Clinical update and review of recent genetic advances. *J Paediatr Child Health* 1999;35:419-26.
8. Amir RE, Vanden Veyner IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2 encoding methyl-CPG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999;23:185-8.
9. Mount RH, Hastings RP, Reilly S, et al. Behaviour problems in adult women with Rett syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2002;46 (8):619-24.
10. Shahbazian MD, Zoghbi HY. Molecular genetics of Rett

- syndrome and clinical spectrum of MECP2 mutations. *Curr Opin Nevrol* 2001;14:171-6.
11. Kerr A. Annotation: Rett syndrome: Recent progress and implications for research and clinical practice. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43(3):277-87.
  12. Dunn HG. Importance of Rett syndrome in child neurology. *Brain Dev* 2001;23:38-43.
  13. Kerr AM. Early clinical signs in the Rett disorder. *Neuropediatrics* 1995;26:67-71.
  14. Leonard H, Bower C. Is the girl with Rett syndrome normal at birth? *Dev Med Child Nevrol* 1998;40:115-21.
  15. Nomura Y, Segawa M. Characteristics of motor disturbances of the Rett syndrome. *Brain Dev* 1990;12:27-30.
  16. Haas RH, Rice M, Trauner DA, et al. Therapeutic effects of aketogenic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *Am J Med Genet* 1986;24:225-46.
  17. Budden SS. Management of Rett syndrome: A ten year experience. *Neuropediatrics* 1995;26:75-7.