

## **Классический синдром Ретта: исследование распространённости эпилепсии и молекулярных особенностей у пациентов, а также изучение связи генотипа и фенотипа**

Авторы:

- Ачикёз Н.<sup>1,5</sup>
- Акгюн Доган О.<sup>23</sup>
- Онат Ф.<sup>14</sup>
- Аланай Й.<sup>23</sup>

<sup>1</sup> Программа докторантury по неврологии, Институт медицинских наук, Университет Акыбадем Мехмет Али Айдынлар, Стамбул, Турция (исследователь)

<sup>2</sup> Кафедра генетики детских заболеваний, Отделение педиатрии, Медицинский факультет, Университет Акыбадем Мехмет Али Айдынлар, Стамбул, Турция (руководитель)

<sup>3</sup> Центр применения и исследований редких заболеваний и сиротских препаратов при Университете Акыбадем (ACURARE) (руководитель)

<sup>4</sup> Кафедра клинической фармакологии, Медицинский факультет, Университет Акыбадем Мехмет Али Айдынлар, Стамбул, Турция (руководитель)

<sup>5</sup> Кафедра генетики детских заболеваний, Отделение педиатрии, Медицинский факультет, Университет Хаджеттепе, Анкара, Турция (исследователь)

**Университет Акыбадем**

Назли Бюшра Ачикёз

Октябрь 2025 г.

### **Ключевые данные:**

- Распространённость: **1 случай на 10 000 – 23 000 девочек.**
- Клиническая картина + вариант гена **MECP2**.
- Связь между вариантом гена **MECP2** и типом, частотой и тяжестью приступов.
- **Эпилепсия распространена (60–90% случаев).**
- **Ремиссия приступов не является частым явлением.**

1,2,3

---

### **Цель исследования:**

- Комплексный подход: клинический, неврологический и генетический.
- Вклад в раннюю диагностику, наблюдение и потенциальные методы лечения.

### **Кто может участвовать?**

- Члены Турецкого общества по синдрому Ретта;
- Лица с диагнозом «классический синдром Ретта»;
- Люди, у которых выявлен вариант гена **MECP2**, связанный с заболеванием;
- Участники в возрасте **15 лет и старше**.

### **Метод исследования:**

- Анализ клинических, неврологических и генетических данных.
- Дополнительные вмешательства не предусмотрены — исследование основывается на имеющихся данных и записях.

### **Клинические данные, которые будут изучаться:**

- Возраст, пол, рост и вес;
- Особенности беременности и родов;
- Состояние здоровья с момента рождения (наблюдение, лечение);
- Результаты предыдущих осмотров и обследований;
- Степень тяжести заболевания;
- Семейный анамнез (родственные связи и т. д.).

4,5,6,7

---

### **Метод**

#### **• Неврологические данные:**

- ЭЭГ + МРТ головного мозга;
- Анамнез приступов (начало, тип, лечение, реакция на лечение).

### **Метод**

#### **• Генетические данные:**

- Вариант гена **MECP2**;
- Связь генотипа и фенотипа.

### **Клинические данные (карта)**

9,10,11

---

**Клинические данные (30 пациентов: 29 девочек, 1 мальчик)**

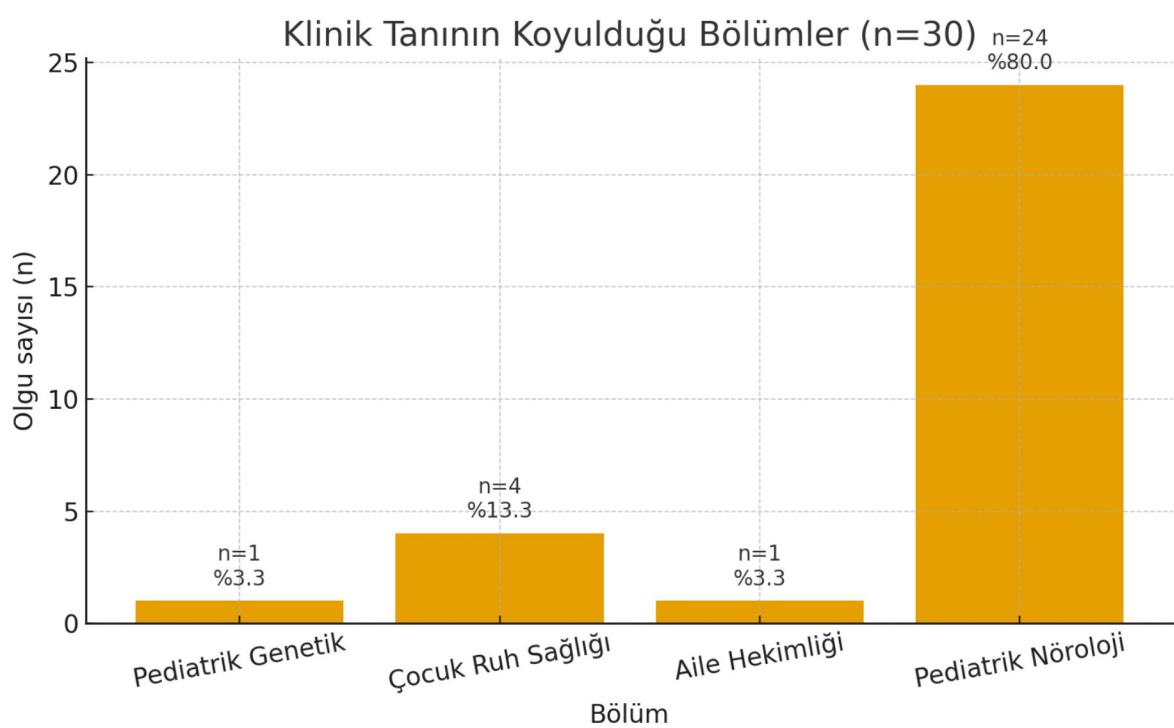


## Таблица с ключевыми показателями:

Показатель	Диапазон	Среднее значение
Возраст (на момент осмотра)	15 лет — 33 года 3 месяца	17 лет 7 месяцев
Первый визит к врачу	7 месяцев — 3 года 2 месяца	1 год 6 месяцев
Первая неврологическая оценка	12 месяцев — 4 года 6 месяцев	2 года
Первое генетическое обследование	18 месяцев — 29 лет	3 года

Показатель	Диапазон	Среднее значение
Первое предположение о синдроме Ретта	1 — 8 лет	3 года
Задержка постановки диагноза	У 4 пациентов задержка составила 8 месяцев, 1 год, 2 года и 2,5 года. У остальных пациентов задержки не было.	—

**Распределение по отделениям, где был поставлен клинический диагноз (всего 30 пациентов):**



- Педиатрическая генетика — 1 пациент (3,3%);
- Детская психиатрия — 4 пациента (13,3%);
- Семейная медицина (aile hekimliği) — 1 пациент (3,3%);
- Педиатрическая неврология — 24 пациента (80%).

## Клинические признаки:



İlk 6 ay normal gelişim basamak kazanımı



Gerileme dönemi



Stereotipik el hareketleri/amaçlı el hareketlerinin kaybı



Konuşma yokluğu/belirgin kaybı



Duruş bozuklukları

Hastaların %100'ünde var.

- Нормальное развитие в первые 6 месяцев жизни;
- Отсутствие речи / выраженная потеря речевых навыков;
- Период регресса (обратного развития навыков);
- Нарушения осанки;
- Стереотипные движения рук / потеря целенаправленных движений руками (присутствует у 100% пациентов).

## Распространённые клинические проблемы (среди 30 пациентов):



27 hastada (%90)  
skolioz - 4 hasta  
(%13.3) skolioz  
ameliyatı



26 hastada (%86)  
solunum  
problemleri



16 hastada (%53)  
uyku düzeni  
bozukluğu



27 hastada (%90)  
soğuk el ve ayak



27 hastada (%90)  
azalmış ağrı-acı  
duyarlılığı



23 hastada (%76)  
kabızlık- 17  
hastada (%56)  
çiğneme  
problemleri

- Сколиоз:** у 27 пациентов (90%), 4 из них (13,3%) перенесли операцию по поводу сколиоза;
- Проблемы с дыханием:** у 26 пациентов (86%);
- Нарушения сна:** у 16 пациентов (53%);
- Холодные руки и ноги:** у 27 пациентов (90%);
- Сниженная чувствительность к боли:** у 27 пациентов (90%);
- Запоры:** у 23 пациентов (76%);
- Проблемы с жеванием:** у 17 пациентов (56%).

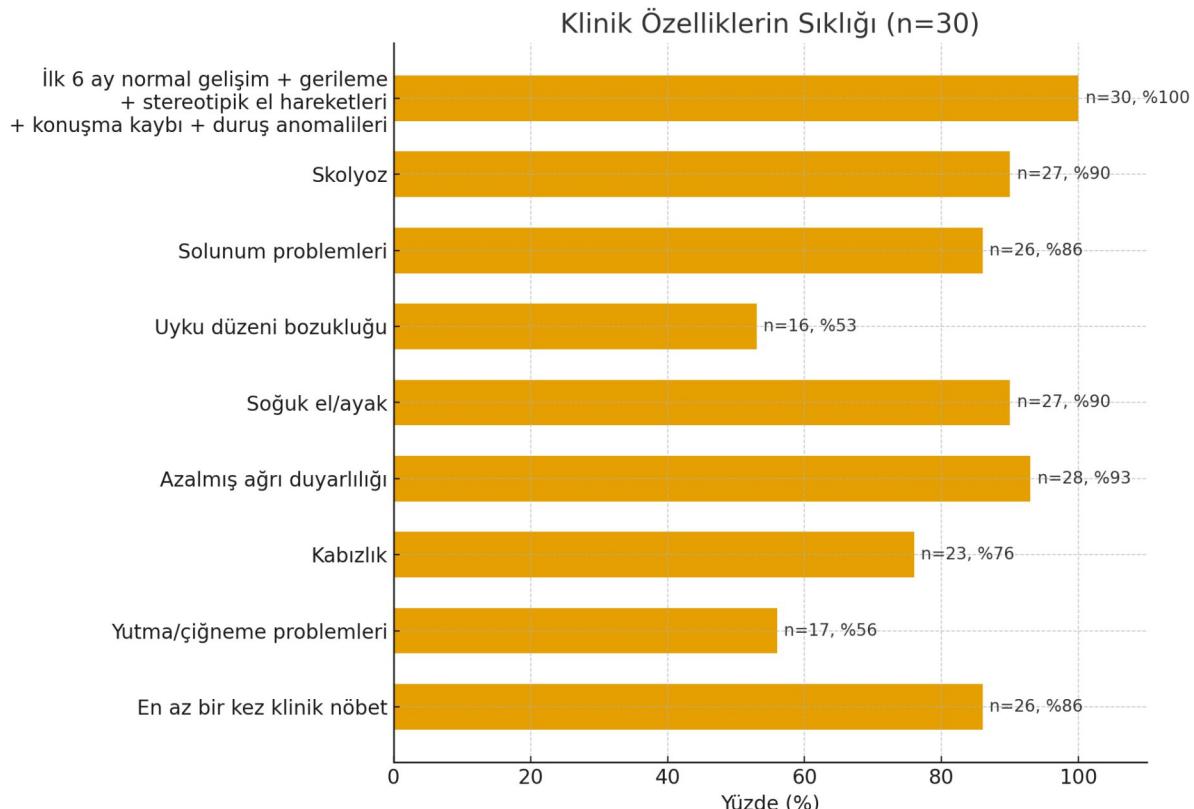
12,13,14,15

## Клинические данные (Klinik bulgular)

- Оценка по шкале Pineda:** 5–19 баллов (среднее значение — 11,21, медианное значение — 11).
- Характерные клинические признаки:**

- нормальное развитие в первые 6 месяцев жизни;
- регресс (обратное развитие навыков);
- стереотипные движения рук;
- потеря способности говорить;
- нарушения осанки.

#### **Частота клинических особенностей (на выборке из 30 пациентов):**



- **Сколиоз:** у 27 пациентов (90%);
- **Проблемы с дыханием:** у 26 пациентов (86%);
- **Нарушение режима сна:** у 16 пациентов (53%);
- **Холодные руки и ноги:** у 27 пациентов (90%);
- **Сниженная чувствительность к боли:** у 27 пациентов (90%);
- **Запоры:** у 23 пациентов (76%);
- **Проблемы с глотанием и жеванием:** у 28 пациентов (93%);
- **По крайней мере один клинический приступ:** у 26 пациентов (86%).

#### **Неврологические данные (Nörolojik bulgular)**

##### **Клинические приступы (Klinik nöbet):**

- **Приступы наблюдались ( $\geq 1$ ):** у 26 из 30 пациентов (86%);
- **Приступов не было:** у 4 из 30 пациентов (14%).
- **Лечение противосудорожными препаратами (ANİ — Anti Nöbet İlaç):**
- **Полный контроль приступов:** у 9 из 26 пациентов (34%);
- **Частичный контроль (значимое улучшение):** у 11 из 26 пациентов (42%);

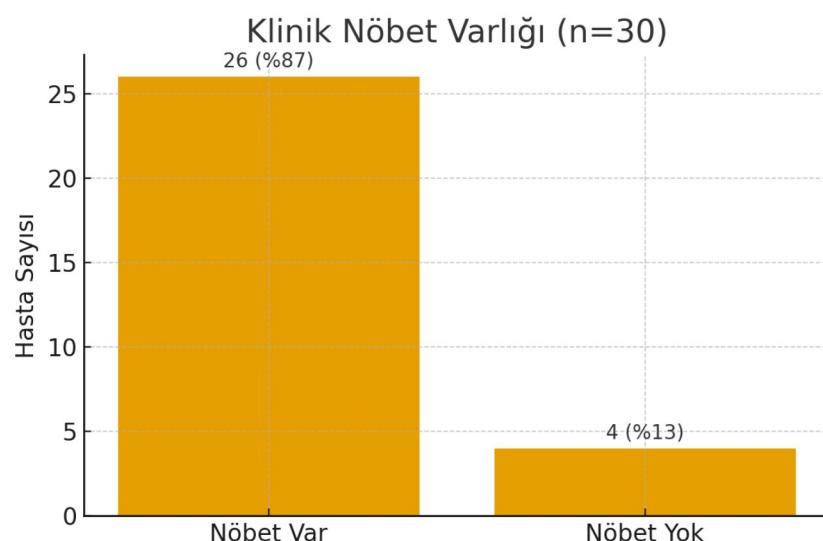
- **Стабильное состояние (без существенного улучшения):** у 6 из 26 пациентов (23%).

#### **Результаты МРТ головного мозга (Beyin MRG):**

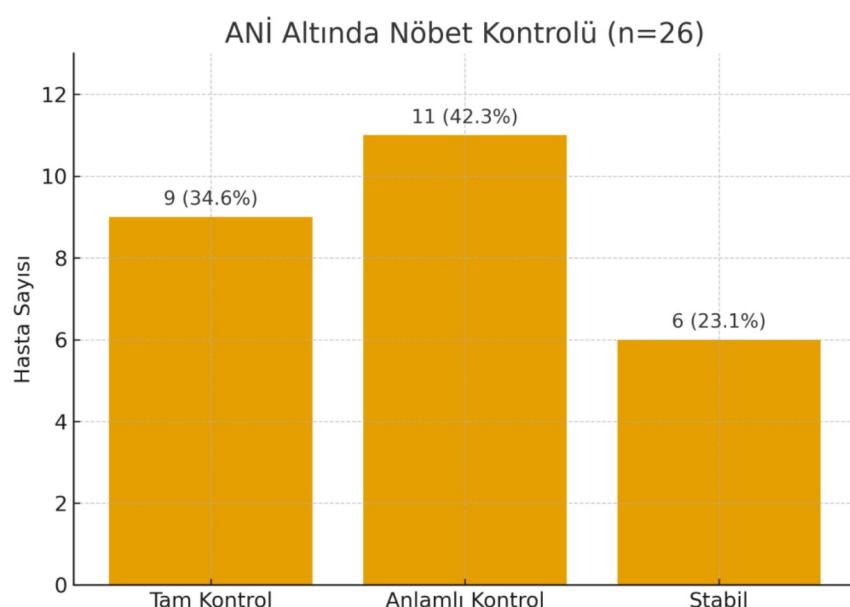
- **Неспецифические изменения:** у 3 из 24 обследованных пациентов (12%).

#### **Дополнительные данные:**

- **График «Наличие клинических приступов (n=30)»:** 26 пациентов (87%) имели приступы, 4 пациента (13%) — не имели.

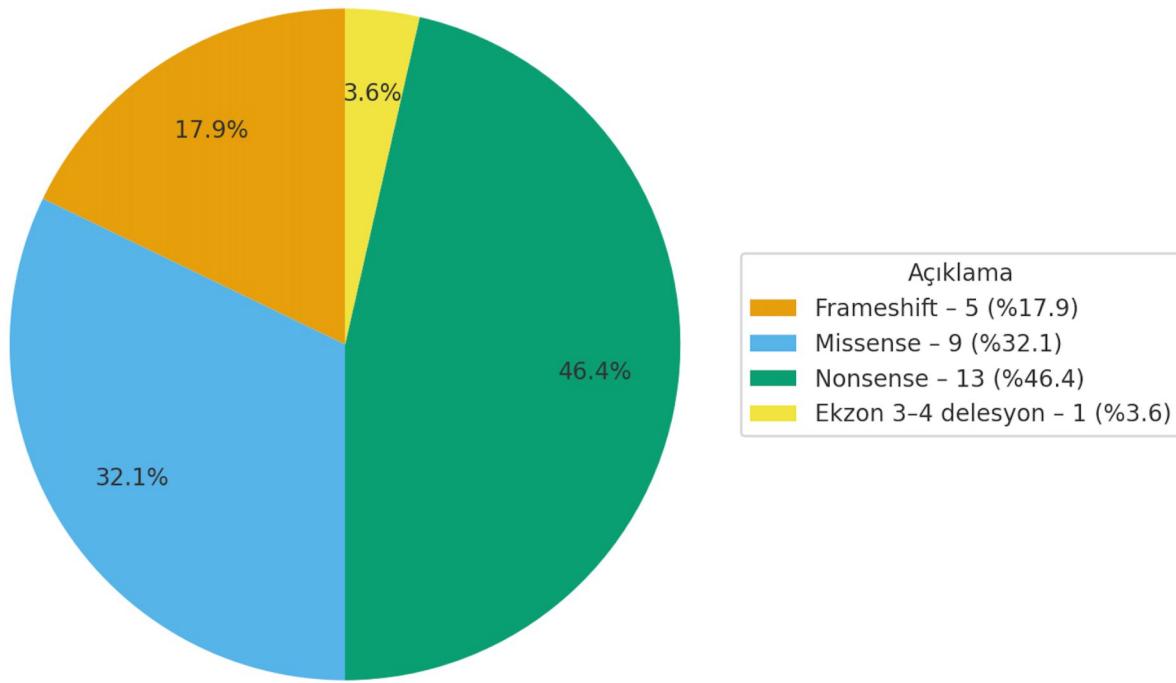


- **График «Контроль приступов при лечении противосудорожными препаратами (n=26)»:** распределение по эффективности лечения — 34,6%, 42,3% и 23,1% соответственно для трёх категорий (полный контроль, частичное улучшение, стабильное состояние).



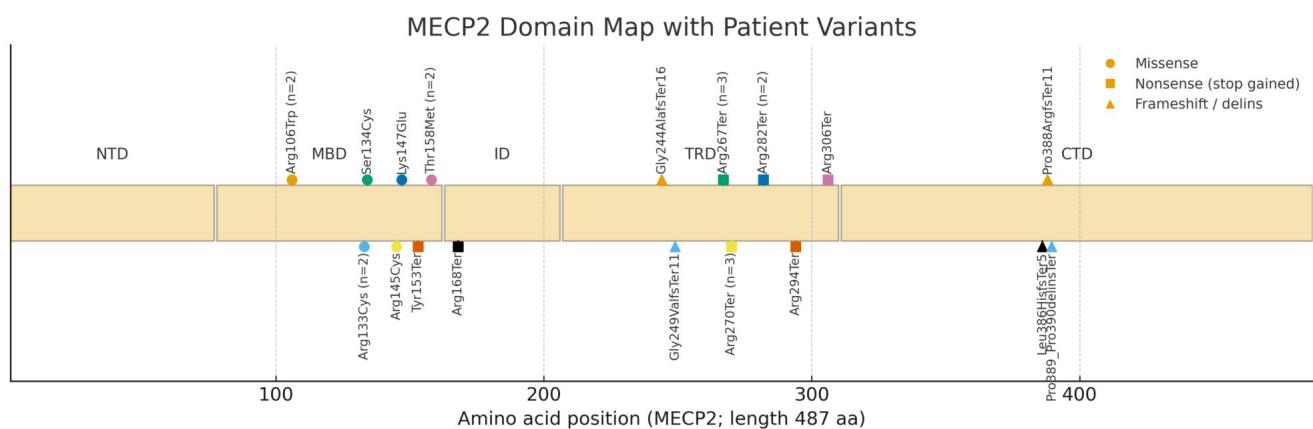
## Генетические результаты (Genetik bulgular)

### Распределение типов вариантов гена MECP2 (MECP2 Varyant Tipleri Dağılımı)



- Фреймшифт-мутации (Frameshift)** — 5 случаев (17,9%);
- Миссенс-мутации (Missense)** — 9 случаев (32,1%);
- Нонсенс-мутации (Nonsense)** — 13 случаев (46,4%);
- Делекция экзонов 3–4 (Ekzon 3–4 delesyon)** — 1 случай (3,6%).

### Карта доменов MECP2 с вариантами у пациентов (MECP2 Domain Map with Patient Variants)



На карте показаны позиции аминокислотных замен и мутаций в гене MECP2 (длина белка — 487 аминокислот). Указаны следующие варианты:

- **NTD (N-концевой домен):** Arg106Trp (n=2), Ser134Cys, Lys147Glu, Thr158Met (n=2), Gly244AlafsTer16, Arg267Ter (n=3), Arg282Ter (n=2), Arg306Ter, Pro388ArgfsTer11.
- **CTD (C-концевой домен):** Arg133Cys (n=2), Arg145Cys, Tyr153Ter, Arg168Ter, Gly249ValfsTer11, Arg270Ter (n=3), Arg294Ter, Pro389\_#f0398delin1167.

Различаются типы мутаций:

- **Миссенс (Missense)** — замена одной аминокислоты на другую;
- **Нонсенс (Nonsense, stop gained)** — появление стоп-кодона, приводящего к преждевременной остановке синтеза белка;
- **Фреймшифт / делеции-инсерции (Frameshift / delins)** — сдвиг рамки считывания из-за вставки или удаления нуклеотидов.

## Обсуждение (Tartışma)

**Исследование:** «Оценка симиологии приступов, генетики, данных магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалограммы у детей с синдромом Ретта: многоцентровое ретроспективное исследование» (Epilepsy Research, 2015).

**Авторы:** Нихал Йылдыз, Эсра Сердароглу, Пинар Озкан Карт и др.

## Дополнительные данные (Tartışma)



ARALIK 2021-  
ŞUBAT 2022



9 MERKEZ-  
120 HASTA



0-2, 2-4, 4-  
10 VE >10  
YAŞ



MECP2 VE  
DİĞER (FOXP1,  
CDKL5)



NÖBET  
ÖYKÜSÜ/TEDAVİ

- **Период исследования:** декабрь 2021 — февраль 2022;
- **Количество центров:** 9;
- **Количество пациентов:** 120;
- **Возрастные группы:** 0–2 года, 2–4 года, 4–10 лет, старше 10 лет;
- **Генетические варианты:** MECP2 и другие (FOXP1, CDKL5);
- **Анализ:** история приступов и лечение (Nöbet öyküsü/tedavi).

20,21,22,23

---

## Обсуждение (Tartışma)

**Таблица сравнения:**

**Yıldız и соавт.**

**Текущее исследование  
(Mevcut çalışma)**

<b>Доля пациенток женского пола (%)</b>	93,3%	96,6%
<b>Средний возраст</b>	3,5 года (диапазон: 0–16 лет)	17,5 лет (диапазон: 15–33 года)

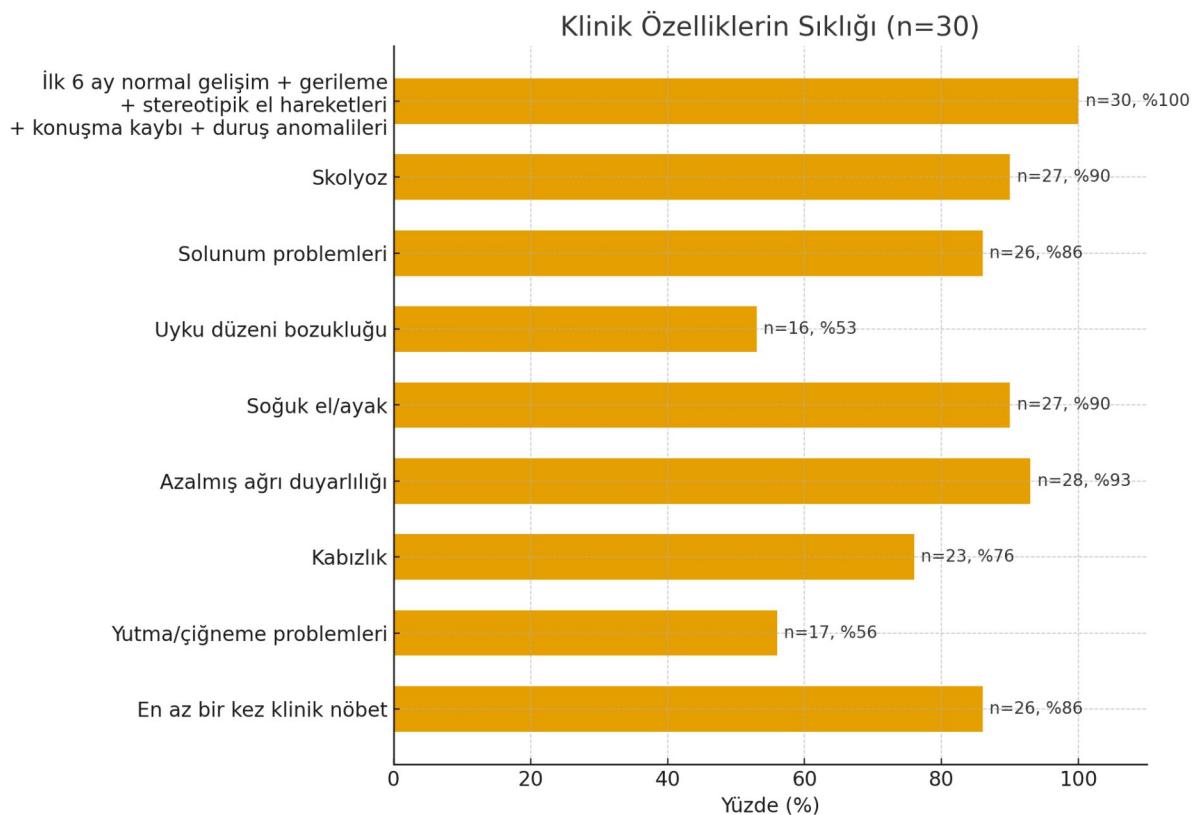
**Таблица 1. Клинические проявления у пациентов с синдромом Ретта (RTT) в зависимости от выявленных генетических мутаций**

**Table 1**

The clinical manifestations identified in patients diagnosed with RTT based on identified genetic mutations.

Clinical manifestation	Cases with MECP2 mutation	Cases with the other genetic mutations (CDKL5, FOXG1)	Total case	p-value
Microcephaly	85 (76.6)	8 (88.9)	93 (77.5)	,682
Dysmorphic face	32 (28.8.)	3 (33.3)	35 (29.2)	,719
Pervasive developmental delay	108 (97.3)	8 (88.9)	116 (96.7)	,271
Mental retardation	102 (91.9)	8 (88.9)	110 (91.7)	,556
Decreased interest	103 (92.8)	9 (100)	112 (93.3)	1000
Loss of language	100 (90.1)	8 (88.9)	108 (90.0)	1000
Autonomic dysfunction	32 (28.8)	1 (11.1)	33 (27.5)	,441
Change in sweating	21 (18.9)		21 (17.5)	,357
Difficulty swallowing and chewing	36 (32.4)	4 (44.4)	40 (33.3)	,479
Malnutrition	54 (48.6)	4 (44.4)	58 (48.3)	1000
Increased salivation	49 (44.1)	4 (44.4)	53 (44.2)	1000
Hepatosplenomegaly	3 (2.7)		3 (2.5)	1000
Constipation	48 (43.2)	4 (44.4)	52 (43.3)	1000
Gastroesophageal reflux	19 (17.1)		19 (15.8)	,352
Tachypnea	33 (29.7)	4 (44.4)	37 (30.8)	,455
Apnea	34 (30.6)	5 (55.6)	39 (32.5)	,148
Hyperventilation	31 (27.9)	5 (55.6)	36 (30)	,126
Prolonged qtc	1(0.9)		1 (0.8)	1000
Sleep disorders	77 (69.4)	4 (44.4)	81 (67.5)	,148
Meaningless screams	59 (53.2)	5 (55.6)	64 (53.3)	1000
Autistic symptoms	95 (85.6)	8 (88.9)	103 (85.8)	1000
Hypotonia	56 (50.5)	4 (44.9)	60 (50)	1000
Spasticity	61 (55)	3 (33.3)	64 (53.3)	,301
Ataxic walking	59 (53.2)	4 (44.4)	63 (52.5)	,734
Myoclonus	66 (59.5)	5 (55.6)	71 (59.2)	1000
Choreiform movements	72 (64.9)	5 (55.6)	77 (64.2)	,720
Sterotype	92 (82.9)	6 (66.7)	98 (81.7)	,363

**Частота клинических особенностей (n=30)**



- Нормальное развитие в первые 6 месяцев + регресс + стереотипные движения рук + потеря речи + аномалии осанки:** 30 из 30 пациентов (100%);
- Сколиоз:** 27 из 30 пациентов (90%);
- Проблемы с дыханием:** 26 из 30 пациентов (86%);
- Нарушение сна:** 16 из 30 пациентов (53%);
- Холодные руки и ноги:** 27 из 30 пациентов (90%);
- Сниженная чувствительность к боли:** 28 из 30 пациентов (93%);
- Запоры:** 23 из 30 пациентов (76%);
- Проблемы с глотанием/жеванием:** 17 из 30 пациентов (56%);
- По крайней мере один клинический приступ:** 26 из 30 пациентов (86%).

График отображает процентное соотношение указанных клинических особенностей среди обследованных пациентов (шкала от 0 до 100%).

24,25

---

### Обсуждение (Tartışma)

**Эпилепсия при классическом синдроме Ретта: течение и характеристики во взрослом возрасте**

**Авторы:** Мари Волд Хенриксен, Ола Х. Скьельдалль, Эйлерт Бродткорб и др.

**Журнал:** Epilepsy Research, 145 (2018) 134–139.

**Аннотация:**

**Цель:** изучить синдром Ретта (СРТ) — нарушение нейроразвития, которое почти исключительно поражает женщин. Эпилепсия встречается у 85% пациентов.

**Методы:** обследованы все женщины с СРТ в Норвегии. Проводились интервью с родителями/опекунами, осмотр пациенток и анализ медицинских карт. Участниц разделили по возрасту, наличию эпилепсии, характеру приступов и тяжести мутаций. Тяжесть СРТ оценивалась по специальной шкале. В исследование включены 70 женщин с классическим СРТ. Патогенная мутация в гене MECP2 обнаружена у 96% пациенток.

### Результаты:

- **Активная эпилепсия (приступы за последние 5 лет)** встречалась с одинаковой частотой во всех возрастных группах старше 10 лет:
  - у подростков (11–20 лет) — 11 (65%);
  - у молодых взрослых (21–30 лет) — 9 (60%);
  - у женщин старше 30 лет — 14 (67%).
- **Тонико-клонические приступы за последний год:** присутствовали у 55, 67 и 64% в соответствующих группах, у 27, 45 и 50% — приступы происходили не реже раза в неделю.
- У части пациенток приступы были непрерывными, у 31% — ремиссии длились более 6 месяцев за последние годы.
- В старшей группе (>30 лет) только у 19% достигнута ремиссия приступов длительностью более 5 лет, у 14% появились новые приступы.
- Активность приступов коррелировала с тяжестью СРТ, но не зависела от типа мутации.

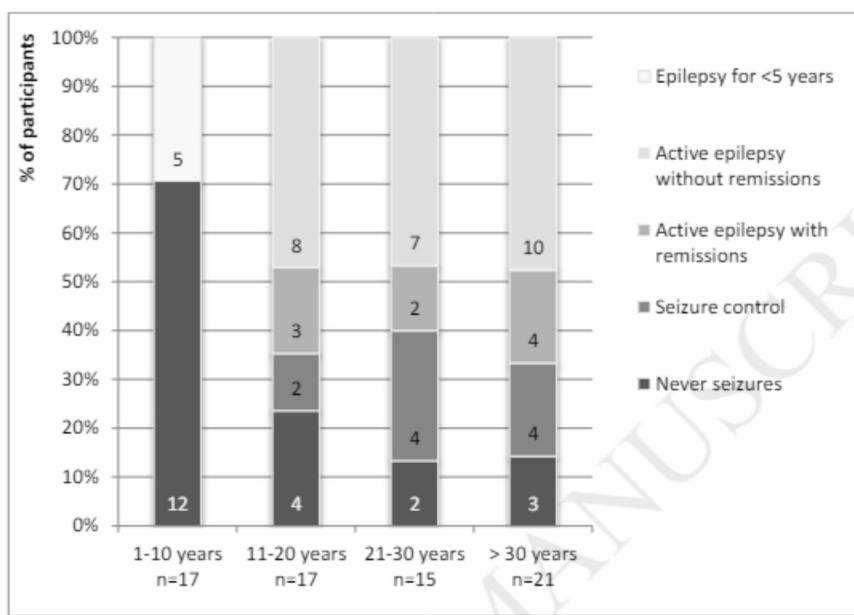
**Вывод:** эпилепсия остаётся серьёзной проблемой у взрослых с СРТ. У двух третей женщин старше 30 лет сохраняется активная эпилепсия, у 50% из них — приступы не реже раза в неделю.

**Таблица 1. Распределение типов приступов у 70 пациенток с классическим СРТ**

<b>Типы приступов</b>	<b>Количество пациенток (классический СРТ), N (%)</b>
<b>Группа 1. Никогда не было приступов</b>	21 (30%)
— 1а: без противосудорожных препаратов (ПСП)	16 (23%)
— 1б: на ПСП	5 (7%)
<b>Группа 2. Без приступов в последние 5 лет</b>	10 (14%)
— 2а: ПСП отменены	2 (3%)
— 2б: на ПСП	8 (11%)

Типы приступов	Количество пациенток (классический СРТ), N (%)
<b>Группа 3. Активная эпилепсия с ремиссиями и рецидивами в последние 5 лет</b>	12 (17%)
<b>Группа 4. Активная эпилепсия без ремиссий и рецидивов</b>	27 (39%)
— 4а: ремиссии, но не в последние 5 лет	7 (10%)
— 4б: никогда не было ремиссий	20 (29%)

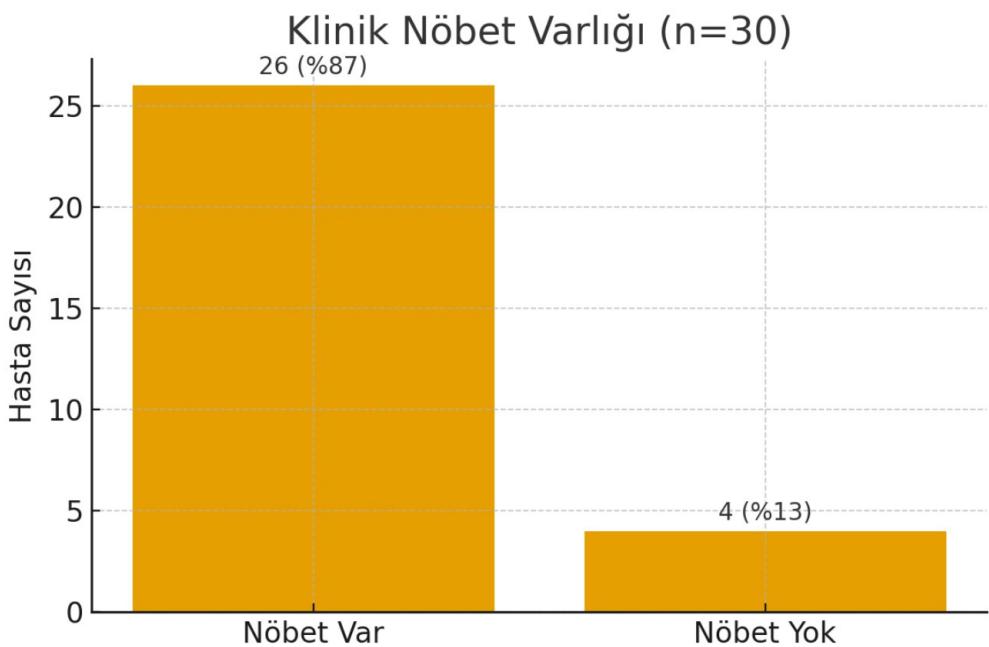
FIGURE 1 The relationship between age and seizure patterns within the last five years in females with classic RTT.



AED (Anti-epileptic drug) — противосудорожные препараты.

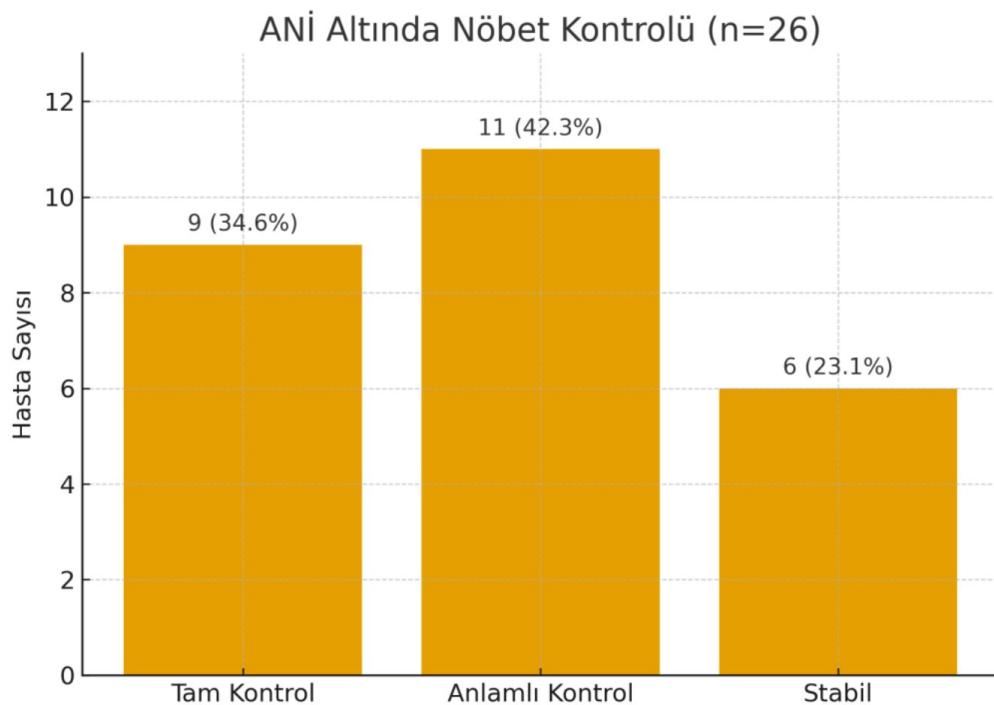
Графики:

1. Клинические приступы (n=30):
  - приступы есть (Nöbet Var) — 26 (87%);
  - приступов нет (Nöbet Yok) — 4 (13%).



**2. Контроль приступов на фоне лечения ПСП (n=26):**

- полный контроль (Tam Kontrol) — 9 (34,6%);
- частичный контроль (Anlamlı Kontrol) — 11 (42,3%);
- стабильное состояние (Stabil) — 6 (23,1%).



## Обсуждение (Tartışma)

**Исследование:** «Оценка симиологии приступов, генетики, данных магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалограммы у детей с синдромом Ретта: многоцентровое ретроспективное исследование» (Epilepsy Research, 205 (2024) 107399).

**Авторы:** Нихал Йылдыз, Эсра Сердароглу, Пинар Озкан Карт, Сейда Бесен, Дилара Эче Топрак и др.

**Таблица 2. Клинические особенности, характерные для типичного синдрома Ретта (RTT)**

Клиническая особенность, характерная для типичного RTT	Общее количество случаев (%)	Значение p
	• MECOM: n (%)	
	• Другие гены: n (%)	
Регресс речи	113 (94,2%) • 106 (93,8%) • 7 (6,2%)	p = 0,087
Потеря мануальных (ручных) навыков	100 (83,3%) • 93 (93%) 7 (7%)	p = 0,644
Стереотипные движения рук	107 (89,2%) • 100 (93,5%) • 7 (6,5%)	p = 0,252
• Сжимание кистей	73 (60,8%)	
• Движения, напоминающие мытьё рук	39 (32,5%)	
• Maxi руками (flapping)	51 (42,5%)	
Нарушения походки и осанки во время ходьбы	106 (88,3%) • 98 (92,5%) • 8 (7,5%)	p = 1,000

### Вывод на турецком языке (переведён):

«В клинических особенностях, характерных для типичного синдрома Ретта, не обнаружено значимых различий в зависимости от генетических вариантов».

### Аннотация к исследованию (кратко):

- **Цель:** оценить симиологию приступов, данные ЭЭГ, МРТ и генетические особенности, а также варианты лечения у пациентов с синдромом Ретта (RTT).
- **Методы:** ретроспективный анализ данных 100 пациентов, информация собрана в 9 центрах.
- **Результаты:**

- 93,3% пациентов — женского пола;
- типичный синдром Ретта выявлен у 70% пациентов;
- генетические причины: MECP2 — 93,8%, FOXG1 — 2,7%, CDKL5 — 1,8%;
- у 50% пациентов мужского пола выявлена атипичная форма Ретта;
- у пациентов с атипичной формой Ретта первая ЭЭГ была в норме ( $p = 0,01$ );
- наиболее частая симптоматика приступов — генерализованные, реже — абсансы и фокальные приступы.

28,29

---

## Обсуждение (Tartışma)

Cureus

### Оригинальная статья с открытым доступом

## Корреляция генотипа и фенотипа и возможность терапии у группы пациентов с синдромом Ретта: исследование в одном центре

Авторы: Рахал Ланек<sup>1</sup>, Алаа Карвум<sup>1</sup>, Васоорн Фаталла

<sup>1</sup> Педиатрическая медицина, Медицинский центр Шахх Шаххови, Абу-Даби, ОАЭ; Педиатрическая медицина, Медицинский центр Студди, Байтфуд, Абу-Даби, ОАЭ; Педиатрическая неврология, Медицинский центр Бурит Чакххул, Абу-Даби, ОАЭ.

**Соответствующий автор:** Рахал Ланек, e-mail: [адрес электронной почты].

## Аннотация (Abstract)

## Введение (Introduction)

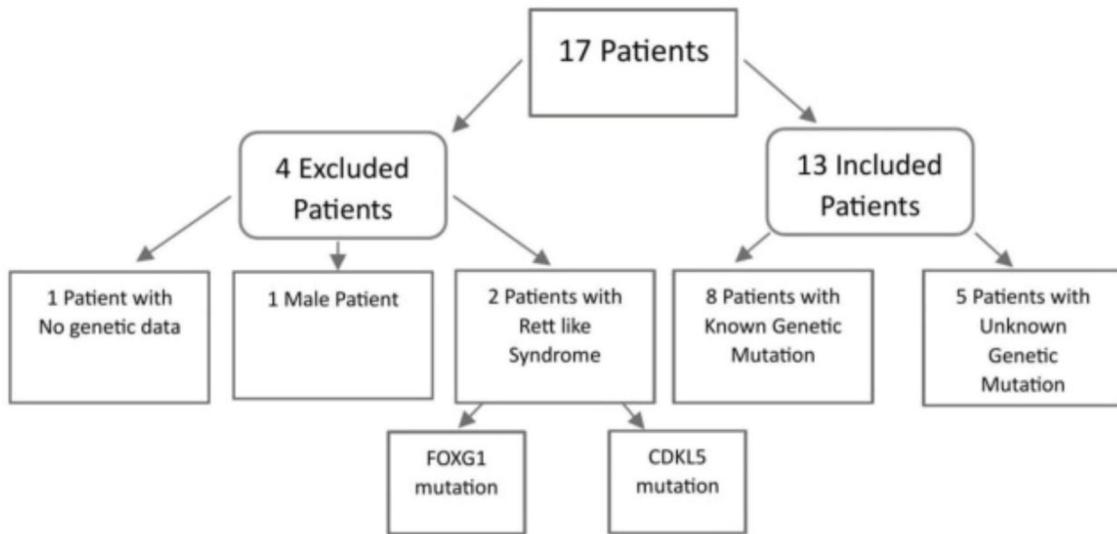
Классический синдром Ретта (CPT) — это прогрессирующее нарушение развития, связанное с мутациями в гене MECP2. Цель исследования — оценить генетические мутации, клинические и рентгенологические характеристики у пациентов с CPT и оценить их восприимчивость к различным методам лечения, включая федоримид.

## Методы (Methods)

Мы провели ретроспективный обзор медицинских карт 17 пациентов с CPT, наблюдавшихся в педиатрическом неврологическом отделении с 2010 по 2020 год. Мы включили пациентов с классическим CPT и подтверждёнными мутациями MECP2. Проанализировали рентгенологические, клинические и генетические данные для определения фенотипических корреляций.

## Результаты (Results)

Из 17 пациентов с CPT:



- 4 пациента имели зарегистрированные генетические данные и были включены в исследование после анализа генотипа;
- средний возраст начала заболевания — 11 месяцев (диапазон 6–18 месяцев);
- распределение по стадиям заболевания: 8 пациентов на стадии I, 3 на стадии II, 1 на стадии III и 1 на стадии IV.

Из 8 пациентов с известными генетическими мутациями:

- 2 (25%) имели делеции;
- 6 (75%) — точечные мутации (missense mutations) в экзонах 3, 4 или 5.

Частота эпилептических припадков составила 60%, и у 30% пациентов наблюдалась эпилепсия без лечения (федоримид). Все пациенты, получавшие федоримид, ответили на терапию.

#### **Схема отбора пациентов:**

- **17 пациентов → 4 исключены:**
  - 1 пациент без генетических данных;
  - 1 пациент мужского пола;
  - 2 пациента с «синдромом, похожим на Ретта».
- **13 включены:**
  - 8 пациентов с известной генетической мутацией (включая мутации **FOXP1** и **CDKL5**);
  - 5 пациентов с неизвестной генетической мутацией.

#### **Заключение (Conclusion)**

Исследование демонстрирует клинические и генетические особенности синдрома Ретта и важность генотипирования для диагностики, мониторинга и лечения. Генетические исследования могут помочь в выборе наиболее эффективных методов лечения. Ранняя

диагностика, выявление и лечение могут значительно улучшить качество жизни пациентов с СРТ.

30

---

### **Обсуждение (Tartışma)**

- Эпилепсия/приступы: ~60%
- Поведенческие проблемы: ~50%
- Проблемы с желудочно-кишечным трактом (например, запоры, рефлюкс): ~45%
- Сколиоз (искривление позвоночника): ~30%
- Отклонения на МРТ головного мозга: ~40%

### **Выделенный текст (зелёная область):**

С точки зрения лечения, вся когорта пациентов подходила для применения **Трофинетида** — единственного на данный момент одобренного метода лечения, независимо от соотношения «генотип–фенотип».

**Заключение (Teşekkürler)** — «Благодарности» (турецкий).

31