

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دوره ۳۲ شماره ۵ آذر و دی ۱۳۸۹ صفحات ۲۴-۲۰

## خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی سندرم رت: گزارش ۲۰ مورد

محمد برزگر: گروه کودکان، مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

Email: mm\_barzegar@yahoo.com

مریم شعاران: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۱۲/۲۷، پذیرش: ۸۸/۱۱/۲۱

### چکیده

**زمینه و اهداف:** سندرم رت یک بیماری نورودژنراتیو پیشرونده نادر است که تنها در دختران دیده می شود. از ویژگی های آن رفتار اوتیستیک، حرکات تشنجی، فقدان حرکات هدفمند و وجود حرکات کلیشه ای در دستها می باشد. تشخیص بیماری بر اساس یافته های بالینی بوده و این بیماری باید از عقب ماندگی ذهنی ایدیوپاتیک، فلج مغزی و اوتیسم افتراق داده شود.

**روش بررسی:** در این بررسی توصیفی گذشته نگر ۲۰ بیمار با معیارهای بالینی سندرم کلاسیک که به بخش اعصاب کودکان ارجاع داده شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. ارزیابی ژنتیکی در مرکز ما مقدور نبود.

**یافته ها:** سن بیماران، سن هنگام تشخیص و سن شروع علائم به ترتیب  $3/17 \pm 4/75$  سال،  $2/36 \pm 3/90$  سال و  $10/95 \pm 3/52$  ماه بود. تاخیر زمانی قابل توجه بین شروع علائم و تشخیص بیماری وجود داشت. تنها در یک مورد (۵ درصد) قبل از ارجاع تشخیص درست مطرح شده بود. یافته های بالینی بیماران عبارت بود از: دوره تکامل طبیعی تا ۶ ماهگی (۹۰٪ موارد)، ازدست رفتن حرکات هدفمند دستها (۱۰۰٪ موارد)، حرکات کلیشه ای دستها (۹۵٪ موارد)، الگوی تنفسی غیر عادی (۳۰٪ موارد)، نوار مغزی غیرطبیعی (۱۰۰٪ موارد)، حرکات تشنجی (۷۰٪ موارد)، رفتار اوتیستیک (۱۰۰٪ موارد) و دندان قروچه (۵۰٪ موارد). شرح حال به نفع وجود مورد مشابه در خانواده در تمام موارد منفی بود.

**نتیجه گیری:** سندرم رت در کشور ما کمتر از میزان مورد انتظار تشخیص داده می شود. برای تشخیص به موقع این سندرم آشنایی با سرنخهای بالینی ویژه و داشتن ظن قوی ضروری است.

**کلیدواژه ها:** سندرم رت، نورودژنراتیو، بالینی، رفتار اوتیستیک

### مقدمه

ذهنی شدید در جنس مونث است. ژن مرتبط با بیماری رت MECP2 بوده و در جایگاه Xq28 قرار دارد. پروتئین محصول این ژن برای حفظ تکامل نورونی کسب شده در مراحل بعدی ضروری است. میزان بروز این بیماری درحد ۱ در ۲۲۰۰۰-۱۰۰۰۰ جمعیت مونث ذکر شده است و در تمام نژادها دیده می شود (۱-۷).

ویژگی بارز سندرم رت از دست رفتن قدرت تکلم و ایجاد حرکات کلیشه ای در دستها ست که در طول سال اول زندگی و پس از یک مرحله تقریباً بدون عارضه نوزادی اتفاق می افتد.

بیماری رت یک سندرم نورودژنراتیو پیشرونده می باشد. این سندرم در ابتدا توسط Andreas Rett در سال ۱۹۶۶ معرفی شد. توصیف بیشتر در مورد این بیماری همراه با ایجاد آگاهی فراگیر در سال ۱۹۸۰ توسط Hagberg ایجاد شد. ویژگی سندرم رت یک دوره طبیعی تکامل عصبی-روانی پس از تولد و به دنبال آن از دست رفتن تدریجی مهارتهای کسب شده و کاهش سرعت رشد به ویژه دور سر است. از نظر ژنتیکی بیماری وابسته به جنس غالب بوده و بنابراین اغلب در دختران دیده می شود. این بیماری از نظر رتبه دومین علت شایع پس از سندرم داون برای عقب ماندگی

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی گذشته نگر ۲۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. تمام این موارد توسط پزشکان عمومی و یا متخصص به متخصص اعصاب کودکان ارجاع شده بودند. بررسی این موارد درفاصله سالهای ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۷ صورت گرفت. تشخیص بیماران به صورت بالینی مطرح شده و معیار ورود به مطالعه عبارت بودند از: دوره تکامل نرمال نوزادی، کاهش سرعت یا توقف رشد دور سر، از دست رفتن حرکات هدفمند دستها، حرکات کلیشه ای در دستها، اختلال راه رفتن و ناهماهنگی در حرکات تنه، فقدان ارگانو مگالی، آتروفی عصب بینایی و مشکلات شبکیه‌ای و فقدان تاخیر رشد داخل رحمی (۱۱، ۱۰). یافته های بالینی و پاراکلینیکی بیماران و فراوانی تظاهرات مختلف از قبیل تشنج و پاسخ به درمان ضد تشنجی، رفتار اوتیستیک، الگوی تنفسی غیرعادی، حرکات کلیشه‌ای دستها، موارد غیرطبیعی در اسکن مغز، یافته‌های نوار مغزی، وضعیت دورسر، رتبه تولد، سن شروع علائم، سن هنگام تشخیص و مهارتهای حرکتی کسب شده به صورت درصد بیان شد.

## نتایج

تعداد ۲۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که همگی مونث بودند. بیماران در محدوده سنی ۱۳-۱۵ سالگی قرار داشتند. خصوصیات بالینی بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

مهارت حرکتی کسب شده در ۱۱ مورد (۵۵٪) درحد نشستن، ۵ مورد (۲۵٪) درحد چهاردست و پا رفتن و در ۴ مورد (۲۰٪) به صورت راه رفتن طبیعی بود. حرکات هدفمند دستها در تمام موارد از بین رفته بود. هفتاد درصد بیماران حملات تشنجی داشتند تیپ حملات تشنجی شامل: تونیک کلونیک ژنرالیزه، پارشیل و میوکلونیک بود. متأسفانه اکثر بیماران در سیر بیماری تیپ‌های مختلف تشنج را تجربه کردند. داروهای ضد تشنجی استفاده شده بر اساس پاسخ بالینی بیماران بود و شامل کاربامازپین، سدیم والپورات، فنوباریتال، فنی توئین، کلونازپام، نیتراپام، لاموتریژین و استازولامید بودند. در یک بیمار به علت عدم مراجعه جهت پیگیری بیشتر، بررسی الکترو انسفالوگرافیک و ارزیابی پاسخ به درمان ضد تشنج مقدور نشد.

تمام بیماران تحت درمانهای توانبخشی شامل گفتار درمانی، فیزیوتراپی و کار درمانی قرار گرفتند.

تشخیص‌های مطرح شده برای بیماران قبل از ارجاع در ۱۲ مورد (۶۰٪) CP (فلج مغزی)، در ۵ مورد (۲۵٪) عقب ماندگی ذهنی، در ۲ مورد (۱۰٪) اوتیسم و تنها در یک مورد (۵٪) سندرم رت بود. در مجموع در ۹۵٪ بیماران (۱۹ مورد) تشخیص قبل از ارجاع نادرست و غیر از سندرم رت بوده است.

همزمان با حرکات غیر طبیعی در دستها، استفاده هدفمند از دستها و سایر مهارتهای حرکتی عمده که بیشتر کسب شده اند از بین می‌رود. رفتار اوتیستیک و درون گرایانه یک علامت تیبیک در بیماران است که اغلب به شکل پایدار وضعیت روانی کودک را تحت تاثیر قرار می‌دهد. حملات مکرر تشنجی در بیشتر بیماران ایجاد می‌شود. برخی کودکان الگوهای خاص تنفسی به صورت دوره‌های آپنه، سیانوز و هیپرونتیلیسیون دارند. تشخیص بر اساس معیارهای بالینی شکل می‌گیرد. تاکنون هیچ معیار آزمایشگاهی و بررسی رادیولوژیک قطعی جهت اثبات این سندرم شکل نگرفته است. واریانهای بالینی آتیبیک نیز شناسایی شده‌اند (۹، ۸، ۶، ۷، ۱۰). معیارهای تشخیصی برای بیماری رت عبارتند از: دوره نوزادی بدون عارضه و تکامل طبیعی تا ۳-۶ ماهگی، کاهش سرعت رشد دور سرین ۳ ماهگی تا ۴ سالگی، از بین رفتن تحرک هدفمند دستها از ۹ ماهگی تا ۲/۵ سالگی، حرکات کلیشه ای مشخص در دستها با شروع از ۳-۱ سالگی، اختلال در وضعیت تنه و حالات آتاکسیک در راه رفتن در ۴-۲ سالگی و فقدان هرگونه ارگانومگالی یا مشکلات اپتیک و شبکیه‌ای و تاخیر رشد داخل رحمی (۱۱)، (۱۰). تظاهرات بالینی سندرم رت را می‌توان به صورت توالی ۴ مرحله توصیف نمود. ۱- مرحله اولیه: ۳-۶ ماهگی که با تاخیر تکاملی، کاهش سرعت رشد دورسر و رفتار اوتیستیک مشخص می‌شود، ۲- مرحله پسرفت: ۴-۱ سالگی که با کاهش عملکرد شناختی، پسرفت تکلم و حرکات هدفمند دستها، تشنج و مشکلات تنفسی همراه است، ۳- مرحله تثبیت که در آن علائم بیماری نسبتاً ثابت می‌ماند و ۴- مرحله اختلال حرکتی دیررس: پس از ۳ سالگی که با ازدست رفتن قدرت حرکت و ناتوانی شدید بروز می‌کند. دوره تثبیت بیماری (مرحله سوم) برای سندرم رت در مقایسه با سایر اختلالات نورودژنراتیو متمایز کننده است (۱۵-۱۲، ۱۰، ۷).

باوجود تظاهرات متعدد و شدید بیماری ۵۰ درصد موارد مبتلا تا دهه سوم زندگی زنده می‌مانند. آریتمی قلبی ممکن است باعث مرگ ناگهانی و غیرمنتظره شود. مطالعات پس از مرگ حاکی از کاهش قابل توجه وزن مغز (۸۰-۶۰ درصد نرمال) همراه با کاهش تعداد سیناپس‌ها، طول دندریتها و شاخه دار شدن آنهاست (۱۶).

با وجود پیشرفتهای اخیر در پاتوفیزیولوژی و فهم روزافزون تظاهرات بالینی بیماری رت، درمان آن همچنان محدود به اقدامات نگهدارنده است. تشخیص این سندرم به لحاظ امکان اشتباه آن با برخی بیماریها و سندرمهای بالینی دیگر و جهت پیشگیری از تحمیل هزینه‌های تشخیصی و درمانی غیرضروری بر بیماران و انجام مشاوره ژنتیکی اهمیت فراوان دارد (۸، ۱).

بررسی حاضر بر روی ۲۰ مورد بیمار با تشخیص سندرم رت صورت گرفته و بر اهمیت تشخیص زود هنگام بیماری تاکید دارد.

جدول شماره ۱: خصوصیات بالینی بیماران مورد مطالعه

| ویژگی                                    | میزان             | توضیح               |
|--|-------------------|---------------------|
| متوسط سن شروع علائم                      | ۱۰/۹۵±۳/۵۲ ماهگی  | محدوده ۶-۱۸ ماهگی   |
| متوسط سن تشخیص                           | ۳/۹۰±۲/۳۶ سالگی   | محدوده ۱-۹ سالگی    |
| متوسط سن هنگام اولین مراجعه              | ۴/۷۵±۳/۱۷ سالگی   | محدوده ۱/۵-۱۳ سالگی |
| وجود حرکات تشنجی                         | ۱۴ مورد           | ۷۰٪ موارد           |
| پاسخ مناسب به داروهای ضد تشنج            | ۴ مورد از ۱۳ مورد | ۳۰٪ موارد           |
| ریتم زمینه ای غیر طبیعی در EEG           | ۱۹ مورد           | ۱۰۰٪ موارد          |
| امواج صرعی شکل در EEG                    | ۱۵ مورد           | ۷۹٪ موارد           |
| CT اسکن غیر طبیعی (آتروفی مغزی)          | ۲۰ مورد           | ۱۰۰٪ موارد          |
| حرکات کلیشه ای دستها                     | ۱۹ مورد           | ۹۵٪ موارد           |
| رفتار اوتیستیک                           | ۲۰ مورد           | ۱۰۰٪ موارد          |
| الگوی غیر عادی تنفسی (تنفس نامنظم)       | ۶ مورد            | ۳۰٪ موارد           |
| حرکات غیر طبیعی دهانی به شکل دندان قروچه | ۱۰ مورد           | ۵۰٪ موارد           |
| وجود مورد مشابه در سابقه فامیلی          | ۰ مورد            | ۰٪ موارد            |

## بحث

مطالعه حاضر به صورت توصیفی بر روی مواردی صورت گرفت که با توجه به معیارهای بالینی تشخیص سندرم رت برای آنان مطرح بود. در مدت ۵ سال دوره بررسی تعداد ۲۰ بیمار شناسایی شدند که در مقایسه با آمارهای موجود شیوع کمتری را نشان می‌دهد. این سندرم در کشورهای اروپایی شیوع بیشتری دارد ولی در برخی مطالعات مربوط به کشورهای در حال توسعه در آسیا، آفریقا و آمریکای جنوبی آمار کمتر از حد مورد انتظار و در حد گزارش موردی بوده است (۱۷-۲۲). این تفاوت بارز در بروز این سندرم در کشورهای مختلف، عمدتاً مربوط به عدم تشخیص صحیح این بیماری و همپوشانی علائم آن با سایر بیماریهای شایعتر دوران کودکی نظیر اوتیسم، فلج مغزی و عقب ماندگی ذهنی می‌باشد. به طوری که در بررسی ما فقط یک بیمار (۵ درصد) تشخیص صحیح قبل از ارجاع داشت.

تمام موارد مورد بررسی ما جنسیت مونث داشتند که با توجه به الگوی توارث قابل توجه است. در یک بررسی در کشور استرالیا ۲۷۶ دختر و ۲ پسر با تشخیص سندرم رت شناسایی شدند (۲۳). در سایر مطالعات قبلی تا حد قابل بررسی موردی از ابتلای جنس مذکر وجود نداشت.

در مطالعه ما متوسط سن شروع نشانه های بیماری ۱۰/۹ ماهگی (بامحدوده ۶ تا ۱۸ ماه) و متوسط سن تشخیص ۳/۹ سالگی بود که تاخیر تشخیصی نزدیک به سه سال بین شروع علائم تا زمان تشخیص بیماری را نشان می‌دهد. در توجیه این تاخیر می‌توان به مواردی از قبیل همپوشانی برخی یافته‌های سندرم رت با سایر وضعیتهای بالینی و عدم آگاهی پزشکان نسبت به سرنخهای بالینی این بیماری اشاره نمود. در مطالعات مختلف سن شروع علائم بین ۷-۶ ماهگی تا ۲۴-۱۸ ماهگی متغیر بود که با یافته‌های بررسی ما همخوانی دارد. Mhiri و Triki در کشور

تونس میانگین سن شروع علائم بالاتر و درحد ۱۹/۸±۲/۵ را گزارش نمودند (۱۸).

حمولات تشنجی در بررسی ما دارای شیوعی در حد ۷۰٪ بود. صرع در سندرم رت شیوع بسیار بالایی دارد. Jian و همکاران در استرالیا در ۱۳۸ بیمار (۸۵/۲٪) از ۱۶۲ مورد سندرم رت وضعیت صرعی (اپی لپسی) را گزارش نمودند. در یک بررسی بروز صرع در سندرم رت ۷۸/۵٪ تا سن ۱۰ سالگی عنوان شده است. در بررسی Steffenburg و همکاران بر روی ۵۳ مورد سندرم رت صرع در بیشتر از ۹۰٪ بیماران وجود داشت که در ۵۴٪ موارد حملات مکرر تشنجی غیرقابل کنترل بودند. میزان بروز صرع در مطالعه ما نسبت به موارد فوق کمتر است که احتمالاً علت آن دوره کوتاhter پیگیری در بیماران ما می‌باشد. در مطالعات قبلی از نظر درمانهای ضد تشنجی به کار رفته طیف وسیعی از داروها استفاده شده اند. در بررسی Jian و همکاران بر اساس گزارش والدین کنترل تشنجات در ۳۸٪ موارد مطلوب بوده است. این میزان در بررسی ما ۳۰٪ بود. در مورد شیوع صرع و سهولت کنترل آن فاکتورهای متعددی از قبیل برخی حذفهای کروموزومی، سن بیماران هنگام تجویز درمان ضد تشنج و سطح پسرقت عملکردی بیمار دخیل می‌باشند (۲۷-۲۴).

اختلالات نوار مغزی در بیماری رت به خوبی توصیف شده است. در چند مطالعه انجام شده قبلی اختلالات الکتروانسفالوگرافیک در کل موارد وجود داشته است (۲۸، ۲۱، ۱۹). تمام بیماران ما نوارمغزی غیر طبیعی داشتند که یا به صورت آهستگی منتشر زمینه ای و یا امواج غیر طبیعی فوکال بود. یافته های بررسی ما در این مورد در تطابق کامل با مطالعات قبلی می‌باشد.

صد در صد بیماران در بررسی ما اسکن مغز غیر طبیعی به صورت آتروفی منتشر داشتند. در بررسی Rosemberg اکثریت قریب به اتفاق بیماران دارای یافته‌های غیر طبیعی در اسکن مغز

مطالعه شیوع موارد مثبت ۷۵٪ بوده که بیشتر از مطالعه ما می‌باشد (۲۱).

### نتیجه گیری

سندرم رت در کشور ما کمتر از حد مورد انتظار تشخیص داده می‌شود. برای تشخیص به موقع این سندرم آشنایی با سرنخهای بالینی ویژه و داشتن ظن قوی ضروری است. احتمال سندرم رت باید در تشخیص افتراقی تمام موارد عقب ماندگی ذهنی و فلج مغزی بدون توجه و رفتار اوتیستیک در جنس مونث در نظر گرفته شود. علیرغم فقدان روش درمانی قطعی با توجه به رویکرد درمانی، مشاوره ژنتیک و پیامدهای متفاوت این سندرم در مقایسه با تشخیص های افتراقی آن، تلاش در جهت شناخت تابلوهای بالینی این سندرم از جانب پزشکان ضروری به نظر می‌رسد.

بودند (۲۸). Kumar و همکاران در ۷۵٪ بیماران تحت بررسی اسکن طبیعی را گزارش نمودند (۲۱). شیوع نتایج متفاوت در بررسیهای تصویر برداری در مطالعات مختلف احتمالاً به انجام CT اسکن در مراحل مختلف بیماری مربوط می‌شود. در نتیجه نمی‌توان برای بررسیهای تصویر برداری از مغز نقش تشخیصی عمده ای در نظر گرفت و یافته ها در این موارد می‌بایست در کنار شواهد بالینی تفسیر شوند.

در بررسی حاضر فراوانی حرکات کلیشه‌ای دستها، رفتار اوتیستیک، تنفس غیرطبیعی و دندان قروچه به ترتیب ۹۵٪، ۱۰۰٪، ۳۰٪ و ۵۰٪ بود. در بررسیهای قبلی حرکات غیرعادی دستها و فقدان حرکات هدفمند شیوعی نزدیک به ۱۰۰٪ داشته که با مطالعه حاضر هماهنگی دارد. در دو بررسی در برزیل و تایلند الگوی غیر طبیعی تنفسی به صورت هیپروتنیلیسیون به ترتیب در ۳۳٪ و ۷۱٪ موارد گزارش شده است (۲۸، ۱۹). در مورد دندان قروچه در یک

### References:

1. Ellaway C, Christodoulou J. Rett syndrome: Clinical update and review of recent genetic advances. *J Pediatric Child Health* 1999; **35**: 419-426.
2. Dunn HG. Importance of Rett syndrome in child neurology. *Brain Dev* 2001; **23** Suppl 1: 38-43.
3. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. 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.
4. Hagberg B, Goutières F, Hanefeld F, Rett A, Wilson J. Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain Dev* 1985; **7**(3): 372-373.
5. Kozinetz CA, Skender ML, Mac Naughton N, Almes MJ, Schultz RJ, Percy AK, et al. Epidemiology of Rett syndrome: a population-based registry. *Pediatrics* 1993; **91**(2): 445-450.
6. Hagberg B. Rett syndrome: Clinical peculiarities and biological mysteries. *Acta Paediatr* 1995; **84**: 971-976.
7. Hagberg B, Hagberg G. Rett syndrome: Epidemiology and geographical variability. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; **6** Suppl 1: 5-7.
8. Al-Jarallah AA, Salih MA, Al Nasser MN, Al Zamil FA, Al Gethmi J. Rett syndrome in Saudi Arabia: report of six patients. *Ann Trop Paediatr* 1996; **16**(4): 347-352.
9. Pozzi CM, Rosemberg S. Rett Syndrome: Clinical and epidemiological aspects in a Brazilian institution. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; **61**(4): 909-915.
10. Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; **8**(2): 61-65.
11. Percy AK. Clinical trials and treatment prospects. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; **8**(2): 106-111.
12. Jellinger KA. Rett Syndrome an update. *J Neural Transm* 2003; **110**(6): 681-701.
13. Neul JL, Zoghbi HY. Rett syndrome: a prototypical neurodevelopmental disorder. *Neuroscientist* 2004; **10**(2): 118-128.
14. Schultz RJ, Glaze DG, Motil KJ, Armstrong DD, Del Junco DJ, Hubbard CR et al. The pattern of growth failure in Rett syndrome. *Am J Dis Child* 1993; **147**(6): 633-637.
15. Kerr AM, Belichenko P, Woodcock T, Woodcock M. Mind and brain in Rett disorder. *Brain Dev* 2001; **23** Suppl 1: 44-49.
16. Percy AK, Lane JB. Rett syndrome: clinical and molecular update. *Curr Opin Pediatr* 2004; **16**(6): 670-677.
17. Kalra V, Sud DT. Rett syndrome. *Indian Pediatr* 1994; **31**(6): 711-715.
18. Triki C, Mhiri C. Rett's syndrome: report of 5 cases in Tunisia. *Rev Neurol (Paris)* 1999; **155**(11): 955-959.
19. Phancharoen S. Rett syndrome in Thai female girls: clinical studies. *J Med Assoc Thai* 2001; **84** Suppl 1: 57-60.
20. Choi YC, Lee BI, Huh K, Kim GW. Rett's syndrome in Korea: report of two cases. *Yonesi Medical Journal* 1991; **32**(2): 172-178.
21. Kumar S, Alexander M, Gnanamuthu C. Recent experience with Rett syndrome at a tertiary care center. *Neurology India* 2004; **52**(4): 494-495.
22. Bruck I, Antoniuk SA, De Paola D, Araki TY, Flenik LT. Rett syndrome: report of 7 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1990; **48**(4): 489-492.

23. Laurvick CL, De Klerk N, Bower C, Christodoulou J, Ravine D, Ellaway C, et al. Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *J Pediatr* 2006; **148**(3): 347-352.
24. Jian L, Nagarajan L, De Klerk N, Ravine D, Christodoulou J, Leonard H. Seizures in Rett syndrome: an overview from a one-year calendar study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; **11**(5): 310-317.
25. Jian L, Nagarajan L, De Klerk N, Ravine D, Bower C, Anderson A, et al. Predictors of seizure onset in Rett syndrome. *J Pediatr* 2006; **149**(4): 542-547.
26. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr* 2001; **90**(1): 34-39.
27. Huppke P, Köhler K, Brockmann K, Stettner GM, Gärtner J. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; **11**(1): 10-16.
28. Rosemberg S. Clinical analysis in nine Brazilian cases of the Rett syndrome. *Brain Dev* 1990; **12**(1): 44-46.