

Disturbo di Rett: forme atipiche

Rett Disorder: atypical forms

M.C. COLONNELLI, A. POSAR, G.G. SALERNO, F. MAROSTICA, A. PARMEGGIANI

*Servizio di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Neurologiche,
Università di Bologna*

Parole chiave. – Disturbo di Rett - Varianti del Disturbo di Rett - Disturbi pervasivi dello sviluppo

Key words. – *Rett Disorder - Rett Disorder variants - Pervasive developmental disorders*

Summary

Objectives. *We described a sample of females with clinical features not typical for Rett Disorder (RD) or Autistic Disorder (AD), although with clinical features suggestive of these two nosographic entities.*

Materials and methods. *We selected six females, mean age 12 years, with pervasive developmental disorder. We considered DSM IV-TR criteria and the revised delineation of RD variant phenotypes.*

Results. *All patients could be diagnosed as RD variant phenotypes presenting clinical features that could be traced back to the classic RD and to the AD, without satisfying the necessary criteria to diagnose one of them.*

Conclusions. *The heterogeneity of RD variant phenotypes suggests a more specific diagnostic organization into well-defined subclasses to create accurate genotype-phenotype correlations.*

Introduzione

Il Disturbo di Rett (DR), descritto per la prima volta nel 1966 dal pediatra austriaco Andreas Rett, ha avuto un ampio riconoscimento nella letteratura medica internazionale solo dal 1983, grazie a Hagberg e collaboratori che riportarono 35 femmine affette da autismo progressivo, perdita dei movimenti finalistici delle mani, atassia e microcefalia acquisita². Con la crescente esperienza si è reso evidente che il fenotipo del DR è più ampio ed eterogeneo di quello ori-

ginariamente descritto, variando in termini di età di esordio e gravità dei sintomi. Ad oggi infatti se ne sono individuate le seguenti varianti: “forma congenita” con rilevante ipotonia alla nascita e rapido deterioramento; con “convulsioni precoci”; “forma frusta” ad esordio più tardivo e con minore compromissione sul piano motorio; forma “a deterioramento tardivo”, in cui fino ai 6-7 anni il comportamento è riconducibile ad un ritardo mentale di grado medio con successiva comparsa del decadimento caratteristico; DR nel maschio con severa encefalopatia^{3,4}. Scopo del lavoro è descrivere la nostra casistica di femmine affette da DR atipico.

Materiali e metodi

Attraverso un’indagine retrospettiva è stata ripercorsa la storia clinica di sei femmine giunte alla nostra attenzione per inquadramento diagnostico in relazione a sospetto disturbo pervasivo dello sviluppo. L’età media alla prima osservazione era di 6 anni e all’ultima di 12. Sono stati presi in considerazione al fine di un inquadramento diagnostico i criteri del DSM IV-TR per il DR e per il disturbo autistico (DA)¹. Abbiamo analizzato i seguenti dati clinici per una diagnosi differenziale: sviluppo psicomotorio ed eventuali regressioni, ritardo mentale, circonferenza cranica, stereotipie, comunicazione verbale e non, utilizzo finalistico degli oggetti, epilessia, alterazioni del respiro (iperventilazione-apnea, sbuffamento). Successivamente abbiamo preso in esame i criteri revisionati da Hagberg et al. nel 2001 per le varianti fenotipiche di DR⁵. Sulla base delle caratteristiche anamnestiche e cliniche delle pazienti sono state eseguite valutazioni EEG, indagini genetiche quali cariotipo ad alta risoluzione, riarrangiamenti subtelomerici, metilazione e ricerca mutazioni del gene UBE3A per la sindrome di Angelman, ricerca di mutazioni dei geni MECP2 e CDKL5, indagini neurometaboliche come aminoacidi sierici ed urinari, enzimi lisosomiali, mucopolisaccaridi, oligosaccaridi urinari. Inoltre sono stati fatti studi di neuroimaging (RM e TC).

Risultati

In 4 soggetti si è riscontrata familiarità per epilessia in linea materna. In 4 pazienti lo sviluppo psicomotorio è risultato normale fino a 6-18 mesi, in 2 precocemente ritardato; in 2 si è verificata progressiva perdita della parola che era stata acquisita tardivamente, nelle restanti il linguaggio non si è mai strutturato; in tutte ritardo mentale, stereotipie delle mani (*hand washing*, torsione, sfarfallamento) con perdita del loro uso finalizzato ed alterazioni del respiro (sbuffamento, iperventilazione, apnea). Stereotipie più varie e complesse erano presenti in 2 soggetti anche a carico della marcia, del tronco e della voce.

In 4 pazienti la dimensione della circonferenza cranica era nella norma mentre in 2 si è evidenziata microcefalia congenita. Tutte e 6 soffrivano di epilessia esordita precocemente in 5 casi ed in adolescenza in 1. Le indagini metaboliche e genetiche sono risultate tutte nella norma a parte il riscontro della mutazione del gene CDKL5 in eterozigosi, c.395 T/G (p.V132G), in 1 paziente. La diagnostica per immagini è risultata negativa in 4 pazienti; in 1 era presente lieve asimmetria tra i ventricoli laterali per destra maggiore di sinistra; in un'altra si è riscontrata una eterotopia periventricolare con asimmetria dei ventricoli laterali per sinistra maggiore di destra, assottigliamento del corpo calloso, megacisterna magna e modesta ipoplasia del verme cerebellare. In tutti i casi erano soddisfatti i criteri revisionati per le varianti fenotipiche di DR: in particolare tutte rispettavano il criterio maggiore numero 1 (assenza o deficit dell'uso finalizzato delle mani) e numero 3 (stereotipie delle mani), oltre a quello di supporto numero 4 (disturbo della deambulazione) e numero 9 (emissione di grida o risate).

Discussione e conclusioni

In nessuna delle pazienti considerate era diagnosticabile un Disturbo di Rett né un disturbo autistico secondo i criteri del DSM-IV TR, poiché erano presenti alcune caratteristiche cliniche riconducibili al DR classico ed altre (sebbene in minor misura) all'autismo, senza però che venissero soddisfatti tutti i criteri necessari per porre una di queste diagnosi. La combinazione di elementi indicativi dell'una o dell'altra ipotesi suggerisce uno spazio diagnostico con una propria autonomia: quello delle varianti di DR. Nella nostra esperienza, a parte un caso in cui è stata identificata una "Variante con convulsioni precoci" come confermato dal riscontro della mutazione del gene CDKL5, per le restanti non è stato possibile attuare un inquadramento nelle varianti già note. Infatti nessuna ha presentato un esordio così precoce dei sintomi tali da compromettere le acquisizioni motorie del primo anno di vita (posizione seduta, marcia) come riportato nella forma congenita; in nessuna il linguaggio era conservato; relativamente alle forme con tardiva manifestazione dei sintomi (attorno ai 5-6 anni) come nella variante a deterioramento tardivo o quella denominata "forma frusta", in tutte l'esordio è stato entro i primi 2 anni di vita ^{3 4}. L'eterogeneità clinica rispetto alla forma classica di DR, inoltre, suggerisce in questi casi l'opportunità di un inquadramento diagnostico più specifico in sottoclassi clinicamente meglio definite, con il proposito di identificare ulteriori correlazioni genotipo-fenotipo oltre a quelle finora descritte.

Riassunto

Obiettivi. Descrivere una casistica di femmine con caratteristiche cliniche non inquadrabili come Disturbo di Rett (DR) o Disturbo Autistico (DA), sebbene con elementi suggestivi di queste entità nosografiche.

Materiali e metodi. Sono state studiate sei pazienti di sesso femminile, di età media di 12 anni, con disturbo pervasivo dello sviluppo. Sono stati presi in considerazione al fine di un inquadramento diagnostico i criteri del DSM IV-TR ed i criteri revisionati per le forme atipiche di DR.

Risultati. Tutte le pazienti avevano diagnosi di variante di DR. Il quadro clinico non era sempre riconducibile alle forme note, presentando caratteristiche riferibili al DR classico ed al DA, pur non soddisfacendo i criteri necessari per porre una di queste diagnosi.

Conclusioni. L'eterogeneità delle forme atipiche di DR rispetto a quella classica suggerisce la necessità di un inquadramento diagnostico più specifico in sottoclassi clinicamente meglio definite con il proposito di identificare precise correlazioni genotipo-fenotipo.

Bibliografia

- ¹ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Ed. Washington (DC). Text Revision (DSM-IV-TR) 2000.
- ² 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;14:471-9.
- ³ Hagberg B, Anvret M, Wahlström J. *Rett syndrome-clinical and biological aspects*. Cambridge University Press 1993.
- ⁴ Hagberg B. *Rett syndrome: clinical peculiarities and biological mysteries*. Acta Paediatr 1995;84:971-6.
- ⁵ Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. *An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett Syndrome*. Eur J Paediatr Neurol 2002;6:293-7.