

# Klinisk og molekylærgenetisk diagnostik af Retts syndrom i Danmark

Bitten Schönewolf-Greulich<sup>1</sup>, Morten Dunø<sup>2</sup>, Kirstine Ravn<sup>2</sup>, Karen Brøndum-Nielsen<sup>3</sup> & Anne-Marie Bisgaard<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1)Center for Rett syndrom, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet  
2)Molekylærgenetisk Laboratorium, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet  
3)Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2015;177:V12140731

Retts syndrom er i dag kendt som et svært neurobiologisk udviklingssyndrom, der næsten udelukkende forekommer hos piger, og som primært forårsages af mutationer i *MECP2*, der er lokaliseret på X-kromosomet. Retts syndrom er en af de hyppigste årsager til udviklingshæmning hos piger.

Syndromet blev første gang beskrevet i et tysksproget tidsskrift i 1966 af *Andreas Rett*. Han beskrev 22 piger, som havde tab af sprog og håndfunktion og tillige udviste karakteristiske håndstereotyper [1]. Senere blev disse observationer fulgt op af den svenske læge *Bengt Hagberg et al*, som havde gjort lignende observationer [2]. Prævalensen af sygdommen estimeres til 1:10.000 [3]. I 1999 blev Retts syndrom kædet sammen med et område på Xq28, og *Amir et al* [4] fandt, at Retts syndrom kunne skyldes mutationer i *MECP2*, der koder for methyl-CPG binding-protein 2. Proteinet er bl.a. involveret i korrekt opretholdelse af genomets metyleringsstatus. Siden dette er mutationer i henholdsvis *CDKL5* i 2005 [5] og *FOXG1* i 2008 [6] påvist at medføre fænotyper, der kan overlape med Retts syndrom (atypisk form).

## RETTS SYNDROM ER PRIMÆRT EN KLINISK DIAGNOSE

Der er international konsensus om, at diagnosen stilles klinisk ud fra faste diagnostiske kriterier, hvoraf de nyeste er publiceret i 2010 [7]. Der skelnes mellem klassisk/typisk og atypisk Retts syndrom. Ved begge former skal personen have haft en regressionsperiode efterfulgt af stabilisering af symptomerne. Ved klassisk Retts syndrom skal alle fire hovedkriterier (**Tabel 1**) være opfyldt. Endvidere må en skanning af hjernen ikke vise abnorme forhold, og udviklingen inden for de første seks levemåneder må ikke have været stærkt afvigende. Diagnosen klassisk Retts syndrom er ikke afhængig af støttekriterierne (Tabel 1). En del patienter opfylder ikke de diagnostiske kriterier for klassisk Retts syndrom. Disse kan klassificeres som havende atypisk Retts syndrom defineret ved mindst to af de fire hovedkriterier og fem af de 11 støttekriterier (Tabel 1) [7].

At stille diagnosen tidligt kan til tider være en udfordring. Oftest er det mønstergenkendelse, der gør, at barnets diagnose stilles, når det første gang møder en fagperson, der har indgående kendskab til Retts syndrom. I mange tilfælde vil det være de karakteristiske håndbevægelser, der giver anledning til mistanke (**Figur 1**). Endvidere er det visuelle indtryk, at barnet er uden ansigtsdysmorfier og ofte har tiltagende mikrocefali.

De fænotypiske træk ved Retts syndrom kan udvikles med årene. Ved gennemgang af den danske Retts syndrom-database fremgår det, at enkelte patienter tidligt fik diagnosen atypisk Retts syndrom, men siden opfyldte kriterierne for klassisk Retts syndrom. Det skyldes dels, at de kliniske diagnostiske kriterier har ændret sig lidt fra tidligere, dels at patienterne for eksempel ikke udviste den dårlige håndfunktion og de velkendte stereotype håndbevægelser ved den første kliniske evaluering.

## LIVSFORLØB

Det karakteristiske forløb ved Retts syndrom er, at barnet oftest udvikler størstedelen af de tidlige motoriske færdigheder, omend lidt senere end forventet [8]. Herefter følger en periode med udviklingsstop og regression af færdigheder, hvor der observeres en tilbagegang af specielt håndfunktion og sprog. I 1986

**TABEL 1**

Oversigt over kliniske diagnostiske kriterier, som bruges til at stille diagnosen Retts syndrom [7].

Hovedkriterier	
1	Tab af meningsfulde håndbevægelser
2	Manglende sprog
3	Gangforstyrrelse
4	Stereotype håndbevægelser
Støttekriterier	
1	Vejrtrækningsforstyrrelser
2	Tænderskæren
3	Søvnforstyrrelser
4	Perifer vasomotor-forstyrrelse
5	Abnorm muskeltonus
6	Skoliose/kyfose
7	Vækstretardering
8	Små kolde hænder og fødder
9	Upassende leen/skrigen
10	Nedsat smerterespons
11	Intens øjenkontakt

blev der foreslået en inddeling af sygdommen på baggrund af observationer gjort af Hagberg & Witt-Engerstrøm [9]. Inddelingerne er revideret i 2002 [10] (Figur 2).

I debutstadiet i alderen ½-1½ år opdager forældre eller sundhedspersoner, at barnet gradvist afviger fra andre børn i samme alder. Udviklingen stagnerer, den personlige kontakt med barnet ændres, og det viser mindre interesse for leg og udvikler autistiske træk. Der registreres måske afvigende håndbevægelser, og hovedomfanget følger måske ikke udviklingskurven. Stadie to er karakteriseret ved en periode med regression, som kan vare uger til måneder. Barnet vil da være i alderen 1-4 år. I denne periode ses tab af tillærte psykomotoriske færdigheder. Særligt håndfunktionen og sproget mistes. Der kan også tilkomme epilepsi, vejrtrækningsforstyrrelser og stereotypier. Vejrtrækningsforstyrrelserne ved Retts syndrom består i uregelmæssig vejrtrækning med hyperventilation og/eller vejrhold [11, 12]. Karakteristiske stereotypier omfatter gnidende/vaskende håndbevægelser, eller hænderne er meget i munden eller piller ved håret. Senere bliver stereotypierne mere diskrete som f.eks. kontinuerlig pillen på trøjen. Stadie tre af sygdommen indtræffer oftest fra femårsalderen, hvor sygdommen stabiliseres. Det er nu tydeligt, at barnet er psykisk udviklingshæmmet, og gangfunktionen er nu mere påvirket hos de børn, der forinden har lært at gå. Patienterne har helt eller delvist mistet evnen til at bruge deres hænder meningsfuldt (håndapraksi/dyspraksi). Epilepsi er et hyppigt problem og er hos ca. en tredjedel behandlingsresistent [13]. Der er stor risiko for skoliose. Pigerne/kvinderne forbliver ofte i stadie tre i årtier. Stadie fire blev oprindeligt beskrevet af Hagberg som værende svær motorisk forværing med tiltagende paretiske symptomer, nedsat mobilitet, tab af gangfunktion og ofte kakeksi. Endvidere får patienterne svær skoliose, men bedring i epilepsi og emotionel kontakt. Nyere undersøgelser har vist, at de motoriske tab ved Retts syndrom formentlig med alderen ikke er helt så dramatiske som initialt beskrevet, men nærmere er et langsomt, gradvist funktionstab, som i nogen grad kan afhjælpes med kontinuerlig træning [13, 14].

#### KLINISK OG MOLEKYLÆRGENETISK UDREDNING

Diagnosen kan ofte bekræftes med DNA-analyse, idet mutationer i *MECP2* findes hos op mod 92% af patienterne med klinisk klassisk Retts syndrom [15]. Der kendes i dag > 850 forskellige mutationer i *MECP2* [16]. Mutationerne registreres i den internationale Rett database (<http://mecp2.chw.edu.au/>). Der findes otte hyppige mutationer, og disse udgør i alt 58% af de fundne mutationer hos patienter med

FIGUR 1



**A.** En fireårig pige med Retts syndrom, håndstereotypier og god øjenkontakt. **B.** En 36-årig kvinde med Retts syndrom – fremstår klassisk med håndstereotypier, kyfoskoliose og bredsporet benstilling.



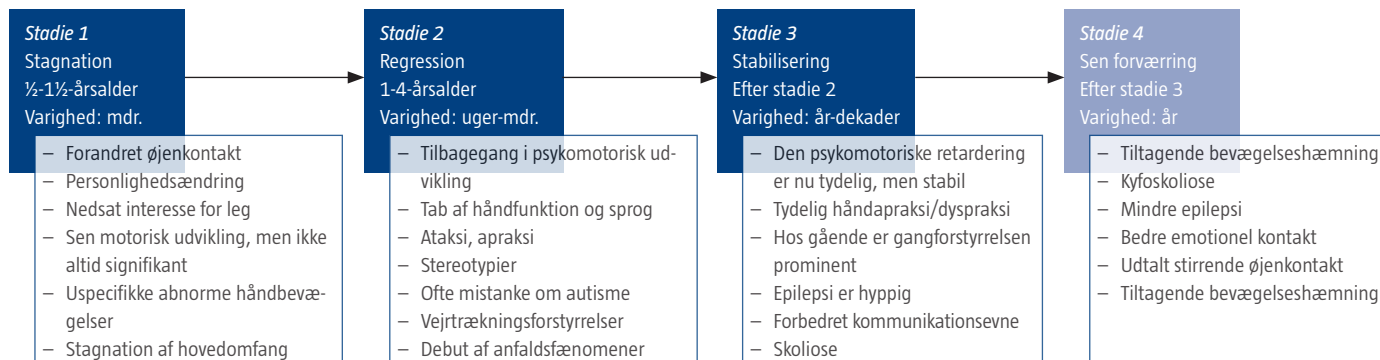
Forældrene til patienterne på billederne har givet samtykke til publikation med fotos i Ugeskrift for Læger.

klassisk Retts syndrom [17]. Der er lavet flere genotype-fænotype-studier, hvis resultater tyder på, at mutationerne p.Arg106Trp, p.Arg168\*, p.Arg255\*, p.Arg270\* samt deletioner, insertioner og *splice site*-mutationer kan forårsage en relativt sværere fænotype, hvorimod p.Arg133Cys, p.Arg294\*, p.Arg306Cys og 3' trunkerende mutationer er påvist statistisk at associere med en relativt mildere fænotype [17]. Mutationer i *MECP2* kan også resultere i atypisk Retts syndrom og X-bunden mental retardering [18, 19].

Tidligere mente man, at baggrunden for, at sygdommen primært forekom hos piger, var, at mutationer i *MECP2* var letale hos drengebørn. Det har siden vist sig, at mutationerne i *MECP2* oftest opstår på det paternelle X-kromosom og derfor videregives til pigenbørn. Hovedparten af mutationerne i *MECP2* er såle-

FIGUR 2

Stadieinddeling af symptomudviklingen ved Retts syndrom. Inspireret af den oprindeligt beskrevne af Hagberg & Witt-Engerstrøm i 1986 [9]. Stadie 4 er svagt markeret, idet dette stadie stadig diskuteres både med hensyn til symptomatologi og varighed.



des nyopståede. Der er kun beskrevet enkelte familier, hvor sygdommen er nedarvet via en mor, som tilsyneladende var asymptomatisk [19]. Gentagelsesrisikoen for Retts syndrom estimeres i litteraturen til at være ca. 5% på baggrund af risikoen for gonademosaik [20], og forældrene bør derfor tilbydes prænatal diagnostik ved eventuelle fremtidige graviditeter. Forældreundersøgelse kan tilbydes af hensyn til korrekt risikovurdering inden evt. graviditet.

Mutationer i *CDKL5* og *FOXG1* har vist sig at være årsag til en atypisk Retts syndrom-fænotype. Fælles for disse gendefekter er ofte fraværet af en normal initial udviklingsperiode. Fænotypen ved *CDKL5*-defekt er oftest karakteriseret ved, at der meget tidligt forekommer epileptiske anfald (< 3-månedersalderen). Herudover har patienterne ofte vejtrækningsforstyrrelser og håndstereotypier [5].

Mutationer i *FOXG1* kan bevirke en fænotype med epilepsi, progressiv mikrocefali og corpus callosumhypogenesi, manglende sprog og gangfunktion samt håndstereotypier [21]. Derfor bør der suppleres med relevant molekylærgenetisk analyse, hvis der ikke ved udredning findes en *MECP2*-mutation særligt ved atypiske symptomer, og hvor barnet f.eks. ikke opfylder de fulde kliniske kriterier (Tabel 1), idet fænotypen ved Retts syndrom kan variere [22].

Man kan tidligt få mistanke om diagnosen hos et barn, hvis udvikling tilsyneladende er inden for normalområdet i de første seks måneder, men hvor den psykomotorisk udvikling fra ½-2-årsalderen stagnerer med efterfølgende tegn på regression. Hvis barnet opfylder kriterierne for Retts syndrom anbefales molekylærgenetisk analyse af *MECP2*. I alle andre tilfælde vil grundig metabolisk udredning og kromosommikro-array altid være førstevalg som ved alle børn med psykomotorisk udviklingshæmning [23]. Herefter kan Retts syndrom-diagnosen overvejes i forhold til de kliniske kriterier. Studier har vist, at selvom Retts syndrom er en af de hyppigste enkeltårsager til udviklingshæmning hos piger, er udbyttet af at mutations-screene alle piger med udviklingshæmning uden hensyntagen til klinik relativt lavt: 1/97 [24].

Ved den molekylærgenetiske analyse vil diagnosen blive bekræftet i langt de fleste tilfælde, men et normalt resultat udelukker ikke fuldstændigt diagnosen. Fravær af fund af mutation i *MECP2* bør, selvom de kliniske kriterier er opfyldt, medføre, at mutationseftersporing i *CDKL5* og *FOXG1* overvejes. Endelig bør en række andre differentialdiagnoser overvejes. I Tabel 2 er vist en oversigt over differentialdiagnostiske forslag til klassisk Retts syndrom hos et barn med psykomotorisk udviklingshæmning og epilepsi, samt et af de tre mest karakteristiske symp-

TABEL 2

Differentialdiagnoser til klassisk Retts syndrom, som alle har psykomotorisk udviklingshæmning og epilepsi, men også enten håndstereotypier, vejtrækningsforstyrrelser eller manglende sprog. Gennavnene er nævnt i parentes. [www.omim.org](http://www.omim.org).

Håndstereotypier	Vejtrækningsforstyrrelser	Manglende sprogudvikling
Atypisk Retts syndrom, infantil epileptisk encefalopati type 2 ( <i>CDKL5</i> )	Atypisk Retts syndrom, infantil epileptisk encefalopati type 2 ( <i>CDKL5</i> )	Angelmans syndrom ( <i>UBE3A</i> )
Atypisk RTT, kongenit variant ( <i>FOXG1</i> )	Pitt-Hopkins syndrom ( <i>TCF4</i> )	Atypisk Retts syndrom, kongenit variant ( <i>FOXG1</i> )
Neuronal ceroid-lipofuscinose ( <i>PPT1</i> )	Neuronal ceroid-lipofuscinose ( <i>PPT1</i> )	Mowat-Wilsons syndrom ( <i>ZEB2</i> )
<i>MEF2C</i> -syndrom (5q14.3-deletion)		Syndromisk X-bunden mental retardering af Christianson-type ( <i>SLC9A6</i> )
Dravets syndrom ( <i>SCN1A</i> )		Pitt-Hopkins syndrom ( <i>TCF4</i> )
Autisme kan have håndbevægelser, der ligner stereotypier		Phelan-McDermonds syndrom (22q13-deletion) M.fl.

tomere, som normalt kan udløse mistanke om Retts syndrom. Disse er abnorme håndbevægelser, manglende sprogdudvikling og vejrtrækningsforstyrrelser.

## RETTS SYNDROM I DANMARK

Ultimo 2014 kendte man til 107 nulevende patienter med klinisk Retts syndrom i Danmark, heraf en enkelt mand. I alt 97 (90,7%) patienter er genetisk verificeret med mutationer i *MECP2* eller *CDKL5*. Udredningen for Retts syndrom foregår primært gennem de lokale neuropædiatriske afdelinger med efterfølgende molekylærgenetisk udredning ved Molekylærgenetisk Laboratorium på Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet.

Center for Rett Syndrom på Kennedy Centret i Glostrup, der er en del af Klinisk Genetisk Klinik på Rigshospitalet, har et nationalt tilbud om rådgivning og behandling af patienter med Retts syndrom og rådgivning af de pårørende samt fagpersoner. På centeret tilbydes der hjælp til afklaring af diagnosen og et klinisk tilbud til patienterne/familierne om livslang ambulant opfølgning i samarbejde med deres lokale børneafdeling, anden stamafdeling eller praktiserende læge. På centeret er der en bred teamfunktion bestående af en neuropædiater, fysioterapeuter, en pædagogisk psykologisk rådgiver, en sygeplejerske, en diætist, en forskningsassistent og en socialformidler, der alle inden for de nævnte fagområder bistår med viden, forskning og rådgivning specifik rettet mod patienter med Retts syndrom og deres familier. Der tilbydes også udgående funktion i lokalmiljøet med undervisning i Retts syndrom og specifik rådgivning om den enkelte person med syndromet.

Den nyeste opgørelse af overlevelse blandt en gruppe af 396 patienter med Retts syndrom viste, at op mod 60% var i live som 38-årige [13]. Den hyppigste dødsårsag hos disse patienter er respiratoriske problemer [13]. I Danmark blev den ældste kvinde, vi kender til, 79 år [25]. Man går således ind i alderdommen med Retts syndrom, og dette understreger vigtigheden af at lære patienterne kommunikationsværktøjer og at skabe et så fysisk aktivt liv som muligt. Det er i høj grad for patienternes egen skyld, men også for at nedsætte risikoen for, at de bliver tungt plejekrævende.

Behandlingen og opfølgningen af personer med Retts syndrom er multifacetteret og skal vare livet ud. Tidlig og kontinuerlig intervention er nødvendig for at opretholde og øge det motoriske og kommunikative funktionsniveau [26] samt forebygge komplikationer som f.eks. skoliose og kontrakturer [27]. Den medicinske behandling af epilepsi, respirations- og søvnforstyrrelser mv. er symptomatisk [28]. Der bør endvidere være fokus på knoglestatus [29]. Antallet



## FAKTABOKS

Retts syndrom er en neuronal udviklingsdefekt.

Sygdommen forekommer fortrinsvist hos piger.

Hyppighed 1:10.000.

Symptomerne er ofte manglende håndfunktion/håndstereotyper, manglende sprog, gangforstyrrelse og udviklingshæmning.

Debutalder typisk ½-1½ år.

Forløber i faser, udviklingsstop, regression, stabilisering og eventuelt en sen forværringsfase.

Kliniske kriterier er beskrevet af *Neul et al* i 2010.

90% af tilfældene skyldes mutationer i *MECP2*.

Herudover kan atypisk Retts syndrom skyldes mutationer i *CDKL5* og *FOXG1*.

Der findes endnu kun symptomatisk behandling.

Diagnosen er vigtig af hensyn til prognose og gentagelsesrisiko.

af kliniske undersøgelser er stigende. Der er overvejende tale om afprøvninger af i forvejen kendte medikamenter som f.eks. *insulin-like growth factor 1*. På langsigtet basis arbejdes der mod en mere kurativ behandling af Retts syndrom [30].

Da størsteparten af personer med Retts syndrom i Danmark ses i Center for Rett Syndrom ved jævnlige besøg og evalueringer, er der et godt fundament for rekruttering af patienter til kliniske forsøg og implementering af ny behandling.

## SUMMARY

Bitten Schönewolf-Greulich, Anne-Marie Bisgaard-Pedersen, Karen Brøndum-Nielsen, Morten Dunø & Kirstine Ravn:

Clinical molecular genetics diagnostics of Rett syndrome in Denmark

Ugeskr Læger 2015;177:V12140731

The neurodevelopmental disorder Rett syndrome was first described in 1966 by Andreas Rett, who described girls with loss of speech and hand use displaying characteristic hand stereotypies. Since then, the disease has been linked to mutations in the gene *MECP2*. However, the basis of the diagnosis is still clinical as defined by the latest clinical criteria as proposed by *Neul* and colleagues in 2010. This article presents a short clinical and molecular overview of the latest in Rett syndrome with emphasis on the Danish patients, headlines for making the diagnosis, differential diagnoses and molecular diagnostic possibilities.

**KORRESPONDANCE:** Bitten Schönewolf-Greulich, Center for Rett syndrom, Gl. Landevej 7, 2600 Glostrup. E-mail: bitten.schoenewolf-greulich.01@regionh.dk

**ANTAGET:** 11. marts 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 29. juni 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

I artikel Ugeskr Læger 2015;177:V12140731 er der den 1. juli 2015 foretaget følgende rettelser.

Forfatterrækkefølgen er ændret til:

Bitten Schönewolf-Greulich<sup>1</sup>, Morten Dunø<sup>2</sup>, Kirstine Ravn<sup>2</sup>, Karen Brøndum-Nielsen<sup>3</sup> & Anne-Marie Bisgaard<sup>1</sup>

Affiliationerne er ændret til:

- 1) Center for Rett syndrom, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet
- 2) Molekylærgenetisk Laboratorium, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet
- 3) Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet

#### LITTERATUR

1. Rett, A. Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie im Kindesalter. Wiener Med Wochenschr 1966;37:723-6.
2. Hagberg B, Aicardi J, Dias K et al. 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. Laurvick CL, de Klerk N, Bower C et al. Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. J Pediatr 2006;148:347-52.
4. Amir RE, van den Veyver 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.
5. Evans JC, Archer HL, Colley JP et al. Early onset seizures and Rett-like features associated with mutations in *CDKL5*. Eur J Hum Genet 2005;13:1113-20.
6. Ariani F, Hayek G, Rondinella D et al. *FOXG1* is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. Am J Hum Genet 2008;83:89-93.
7. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG et al. RettSearch Consortium. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann Neurol 2010;68:944-50.
8. Neul JL, Lane JB, Lee H-S et al. Developmental delay in Rett syndrome: data from the natural history study. J Neurodev Disord 2014;6:20.
9. Hagberg B, Witt-Engerström I. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. Am J Med Gen Suppl 1986;1:47-59.
10. Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002;8:61-5.
11. Ramirez JM, Ward CS, Neul JL. Breathing challenges in Rett syndrome: lessons learned from humans and animal models. Respir Physiol Neurobiol 2013;189:280-7.
12. Julu PO, Engerström IW, Hansen S et al. Cardiorespiratory challenges in Rett's syndrome. Lancet 2008;371:1981-3.
13. Anderson A, Wong K, Jacoby P et al. Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us? Orphanet J Rare Dis 2014;9:87.
14. Halbach NS, Smeets EE, Steinbusch C et al. Aging in Rett syndrome: a longitudinal study. Clin Genet 2013;84:223-9.
15. Percy AK, Lane JB, Childers J et al. Rett syndrome: North American database. J Child Neurol 2007;22:1338-41.
16. Christodoulou J, Grimm A, Maher T et al. RettBASE: The IRSA *MECP2* variation database – a new mutation database in evolution. Hum Mutat 2003;21:466-72.
17. Cuddapah VA, Pillai RB, Shekar KV et al. Methyl-CpG-binding protein 2 (*MECP2*) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome. J Med Genet 2014;51:152-8.
18. Hoffbuhr K, Devaney JM, LaFleur B et al. *MeCP2* mutations in children with and without the phenotype of Rett syndrome. Neurology 2001;56:1486-95.
19. Ravn K, Roende G, Duno M et al. Two new Rett syndrome families and review of the literature: expanding the knowledge of *MECP2* frameshift mutations. Orphanet J Rare Dis 2011;6:58.
20. Zhang J, Bao X, Cao G et al. What does the nature of the *MECP2* mutation tell us about parental origin and recurrence risk in Rett syndrome? Clin Genet 2012;82:526-33.
21. Kortüm F, Das S, Flindt M et al. The core *FOXG1* syndrome phenotype consists of postnatal microcephaly, severe mental retardation, absent language, dyskinesia, and corpus callosum hypogenesis. J Med Genet 2011;48:396-406.
22. Huppke P, Gärtner J. Molecular diagnosis of Rett syndrome. J Child Neurol 2005;20:732-6.
23. Moeschler JB, Shevell M, Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. Pediatrics 2014;134:e903-18.
24. Kleefstra T, Yntema HG, Nillesen WM et al. *MECP2* analysis in mentally retarded patients: implications for routine DNA diagnostics. Eur J Hum Genet 2004;12:248.
25. Nielsen JB, Ravn K, Schwartz M. A 77-year-old woman and a preserved speech variant among the Danish Rett patients with mutations in *MECP2*. Brain Dev 2001;23(suppl 1):S230-S232.
26. Wandin H, Lindberg P, Sonnander K. Communication intervention in Rett syndrome: a survey of speech language pathologists in Swedish health services. Disabil Rehabil 24. sep 2014 (epub ahead of print).
27. Larsson G, Engerström IW. Gross motor ability in Rett syndrome – the power of expectation, motivation and planning. Brain Dev 2001;23(suppl 1):S77-S81.
28. Chapeau CA, Lane J, Larimore J et al. Recent progress in Rett syndrome and *MeCP2* dysfunction: assessment of potential treatment options. Future Neurol 2013;8::10.2217/fnl.12.79.
29. Roende G, Ravn K, Fuglsang K et al. Patients with Rett syndrome sustain low-energy fractures. Pediatr Res 2011;69:359-64.
30. Chapeau CA, Lane J, Pozzo-Miller L et al. Evaluation of current pharmacological treatment options in the management of Rett syndrome: from the present to future therapeutic alternatives. Curr Clin Pharmacol 2013;8:358-69.