



RETTŮV SYNDROM

Vzácné onemocnění, na které je třeba myslet!



Rettův syndrom

Rettův syndrom je po Downově syndromu druhou nejčastější příčinou mentální retardace u žen.

Rettův syndrom je neurovývojové genetické onemocnění projevující se téměř výhradně u pacientek ženského pohlaví, protože chlapci s touto chorobou mají již během těhotenství tak závažné příznaky, že buď dojde k potratu, nebo přežijí jen několik dnů či měsíců.

Onemocnění bylo prokázáno v nejrůznějších rasových a etnických skupinách po celém světě s udávanou prevalencí 1/10-22 tis. žijících žen.

Dle těchto údajů by v České republice mělo žít několik set pacientek s Rettovým syndromem, avšak na úrovni DNA analýzy jsou potvrzeny pouze desítky.

Vzhledem k tomuto relativně nízkému počtu se snažíme upozornit na variabilitu příznaků a zdůraznit potřebu zvážit diagnózu Rettova syndromu i u starších pacientek, které mohou být mylně vedeny například pod diagnózou dětské mozkové obrny či psychomotorické retardace/regresu nejasné etiologie.

Klinický obraz onemocnění

Rettův syndrom patří mezi „vzácná“ (orphan) onemocnění, jejichž počet je v současnosti odhadován na cca osm tisíc jednotek. Je jasné, že žádný lékař nemůže znát příznaky všech těchto chorob. Obecným prvním příznakem, který by měl upozornit na skutečnost, že se u dítěte může jednat o neurodegenerativní / neurometabolické / neurogenetické onemocnění, je:

ZÁSTAVA VÝVOJE, NEBO REGRES JIŽ NABYTÝCH SCHOPNOSTÍ.

Je však třeba pečlivě zvažovat, co takový stav vyvolalo. Pokud dítě prodělá těžký zápal plic, zánět mozku nebo jiná závažná onemocnění, pak lze očekávat, že se na nějakou dobu může jeho vývoj zpomalit, nebo opozdit. Právě proto by mělo být pečlivě sledováno lékaři a psychology. Pokud regres trvá, nebo se prohlubuje, je nutné zahájit speciální cílená vyšetření. Důležité je pozorně naslouchat rodičům a nebagatelizovat jejich stesky ohledně změn chování jejich dítěte.

Regres vývoje je jednoznačnou indikací k odeslání na neurologické vyšetření a posléze ke komplexnímu vyšetření, včetně neurozobrazovacích, elektrofyziologických, neurometabolických a genetických metod.

U Rettova syndromu je v typických případech počátečním příznakem **regres vývoje v období zhruba mezi 6. až 12. měsícem věku, někdy však i později.**

Všechny ostatní příznaky jsou v prvních fázích diferenciální diagnostiky fakultativní, bez ohledu na publikovaná diagnostická kritéria (viz tabulka). Zavádějícím kritériem může být zejména „*normální průběh pre-, peri- a postnatálního období*“, protože i tyto pacientky spadají minimálně do rámce populačního rizika incidence dětské mozkové obrny (= získaného onemocnění), tedy hodnot 2-2,5/1000 živě narozených dětí.

Průběh onemocnění je schematicky členěn na čtyři stadia, která se však svou délkou i manifestací příznaků mohou u patientek s Rettovým syndromem značně lišit:

- **Mezi 6. až 18. měsícem** dochází k zástavě psychomotorického vývoje, zhoršuje se kontakt s okolím, zmenšuje se zájem o hru a začíná retardace růstu obvodu hlavy.
- **Zhruba mezi 1. až 4. rokem** dochází k rychlejšímu prohlubování psychomotorické deteriorace, objevují se ataky mnutí rukou a/nebo hyperventilace, demence s autistickými rysy, podrážděnost, ale i ataky smíchu (diferenciálně diagnosticky Angelmanův syndrom!), (auto)agresivita. Někdy dochází už v této době k rozvoji záchvatového onemocnění.
- **V období předškolního a časně školního věku** dominuje ataktická chůze, autistické rysy spíše ustupují, mentální retardace může mít různý stupeň. Většinou se v této době objevují epileptické záchvaty - nejrozumnějšího druhu a různě reagující na terapii.
- **Období po 5. až 7. roce** je obdobím snižování celkové mobility, i když emocionální kontakt se spíše zlepšuje. Známky spasticity, skolióza, deformity nohou, váhové neprospívání až kachexie, jsou typickým obrazem pozdního stadia. Naproti tomu záchvatové onemocnění v tomto období už nebývá nejvýraznějším problémem.



Je však nutné zdůraznit, že tento **typický průběh nemusí být u všech patientek s Rettovým syndromem patrný a dívka nemusí splňovat všechna diagnostická kritéria (viz tabulka)**. U některých začíná onemocnění později, některé jsou schopné porozumět výzvám a odpovědět i slovy, jiné nemluví vůbec. U části z nich se nerozvinou epileptické záchvaty ani skolióza, atd. Částečně se jistě jedná o důsledek rozdílného typu mutace v MeCP2 genu, ale celkový stav pacientky je ovlivněn i dalšími faktory – ať jsou to onemocnění získaná (jako u ostatních dětí), či vliv některých dalších předpokládaných genetických faktorů.

Nejnápadnějšími klinickými příznaky, které se u holčiček s Rettovým syndromem objevují, jsou:

**NUTKAVÉ MNUTÍ RUKOU,
někdy střídané VKLÁDÁNÍM RUKOU DO ÚST
a/nebo ATAKY HYPERVENTILACE.**



Diagnostiku Rettova syndromu může výrazně ztížit **atypický průběh onemocnění**. Jedním z problémů je například patologický průběh těhotenství či porodu (ze zcela jiné příčiny, například při virovém onemocnění matky), kdy je opoždění psychomotorického vývoje patrné již od počátku a dívka je vedena pod diagnózou dětské mozkové obrny. Následný regres vývoje nemusí být příliš nápadný a na dvojí patologii se nepomyslí.



Jinou „zradou“ jsou atypické formy Rettova syndromu ať již v důsledku většího či menšího množství inaktivovaných „nemocných“ X chromosomů, typu mutace v MECP2 genu nebo v důsledku mutace jiného genu. Tyto formy zahrnují:

- Těžší průběh onemocnění, kde je ***opoždění patrné již od počátku***, dívky bývají výrazně hypotonické a byly u nich pozorovány epileptické záchvaty typu infantilních spasmů.
- Střední variantu, kdy ***není u dívek pozorován tak dramatický regres ve vývoji a je pouze středně těžká mentální retardace***.
- Nejlehčí formu, kdy ***k pozvolnému regresu může dojít až po třetím roku života, zhoršuje se cílená koordinace končetin, ale často chybí typický stereotyp mnutí rukou, objevují se epileptické záchvaty, ale zůstává schopnost chůze a často i jednoduché řeči***.

Vzhledem k těmto skutečnostem je při diferenciálně diagnostické rozvaze nutné se následujícími kritérii řídit se značnou obezřetností a zvážením dalších možných komorbidit, které mohou klinický obraz modifikovat.

Klasický Rettův syndrom: Revidovaná diagnostická kritéria

(podle <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=rett>)

Kritéria	Příznaky
Základní	Normální pre a perinatální průběh Normální psychomotorický vývoj prvních 6 měsíců věku Normální obvod hlavy při narození Postnatální decelerace růstu obvodu hlavy u většiny pacientek Zhoršování manuální zručnosti a dovedností mezi 6. měsícem až 2,5 roky Stereotypie „mnutí rukou“ Zhoršování sociálního kontaktu, komunikační dysfunkce, regres vývoje řeči, kognitivní deteriorace, zhoršení lokomoce

Kritéria	Příznaky
Podporující diagnózu	Nepravidelný rytmus dýchání (hyperventilace, zadržování dechu apod.), které mizí ve spánku Bruxismus Poruchy spánku pozorované od časného dětství Abnormální svalový tonus, ochabování svalstva, dystonie Poruchy periferní vazomotoriky Progresivní kyfóza a skolióza Růstová retardace Hypotrofické, malé a studené ruce a/nebo nohy
Vylučující diagnózu	Organomegalie a další příznaky střádavého onemocnění Katarakta, retinopatie či atrofie optického nervu Anamnéza peri- či postnatálního postižení centrálního nervového systému Potvrzená metabolická porucha či jiné progresivní neurodegenerativní onemocnění Neurologické příznaky resultující z úrazu či zánětu centrálního nervového systému

Poznámky k patofyziologii onemocnění

Moderní neurovizuální metody ve spojení s neuropsychologickým a klinickým neurologickým vyšetřováním nemocných umožňují postupně odkrývat zapojení mozečku do neuronálních okruhů a odvozovat jeho funkce. V současné době se předpokládá, že cerebrocerebelární systém se skládá ze samostatně organizovaných paralelních anatomických subsystémů, které slouží jako podklad pro rozdílně organizované funkční systémy. Poškození určitých oblastí mozečku může způsobit zhoršení i v nemotorických procesech, zvláště v rychlosti a přenosu vnímání sensorických informací. Mozeček hraje kromě ovlivňování motoriky i důležitou roli v zrakové prostorových funkcích a paměti, pozornosti, kontrole impulzů, emotivitě a exekutivních funkcích.

Morfologické abnormality mozečku byly zjištěny i u pacientů se schizofrenií, poruchami nálady, autismem, demencí, ADHD a dalších. Přesný klinický význam a vztah k onemocnění však dosud plně objasněn není. Předpokládá se, že se jedná zejména o manifestaci poškození thalamo-striato-cerebrálních okruhů, které mozeček moduluje.

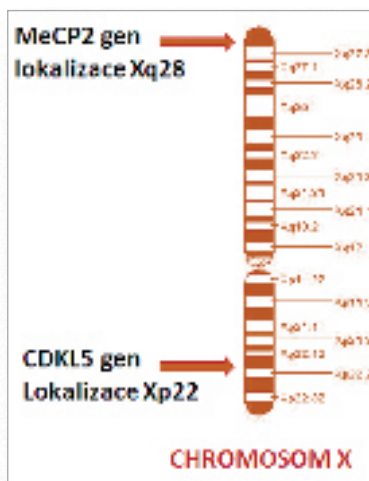
Poslední genetické výzkumy ukazují, že ke správnému růstu a zrání mozečku je potřeba správná funkce stovek genů, jejichž počet není zatím zdaleka konečný. Klinickým příkladem je například právě Rettův syndrom, u kterého byla mimo jiné prokázána ve vývoji nedostatečná arborizace Purkyňových buněk.

Obdobný klinický průběh jako Rettův syndrom, tedy s regrese vývoje nejčastěji ve druhé polovině prvního roku života, má mimo jiné i syndrom Angelmanův – i když se jedná o mutace v různých genech a na jiných chromosomech, obě tato onemocnění pojí cerebelární symptomatika, autistické rysy chování v kombinaci s těžkou výslednou psychomotorickou retardací a velmi často záchvatovým onemocněním.

Poznámky k dědičnosti Rettova syndromu

Onemocnění bylo pojmenováno podle MUDr. Andrease Retta, rakouského lékaře, který poprvé popsal příznaky onemocnění v roce 1966. Od té doby se podstatně rozšířily znalosti o této chorobě a v roce 1999 byly odhaleny první mutace v genu nazvaném MECP2 uloženém na X chromosomu. Každý gen je zodpovědný za vznik svého produktu – v tomto případě proteinu s podobným názvem jako gen - MeCP2 – *Methyl Cytosine binding Protein 2* (bílkovina, která ovlivňuje aktivitu či inaktivitu dalších genů). MECP2 je nezbytná pro maturaci, vyžívání neuronů, její deficience způsobuje redukci množství neurotrofních faktorů, receptorů, strukturálních genů, synapsí, dendritického větvení a vede k dezorganizaci kolumnálního uspořádání kortexu.

Pokud MECP2 gen v důsledku mutace nefunguje správně, pak bílkovina MeCP2 neplní svou funkci vůbec, nebo jen z části – to záleží na typu a rozsahu mutace. Proto jsou i klinické příznaky Rettova syndromu natolik rozdílné.



V současné době je známo, že porucha MECP2 genu může vyvolávat (zatím) čtyři typy onemocnění:

- **Klasický Rettův syndrom.**
- **Atypický Rettův syndrom, neboli v angličtině „variant Rett syndrome“.**
- **Středně těžkou neprogresivní mentální retardaci u dívek, poruchy učení.**
- **Těžké postižení centrálního nervového systému u chlapců, projevující se již v novorozeneckém období a vedoucí během prvních měsíců až let k úmrtí pacienta.**

U zhruba 70 až 80% dívek s Rettovým syndromem je možné diagnózu potvrdit na základě vyšetření DNA. V České republice zajišťuje vyšetření Laboratoř pro výzkum mitochondriálních poruch, Praha 2, Ke Karlovu 2.

Předpokládá se, že u zbylých 20 až 30% případů se jedná o jiné, dosud nepoznané mutace, buď v jiné části genu, nebo v některém jiném genu, který nebyl zatím nalezen. V současnosti se po dohodě s laboratoří vyšetřuje ještě CDKL5 gen, jehož mutace způsobuje atypický Rettův syndrom.

Rettův syndrom je u cca 99% pacientů způsoben sporadickou mutací - to znamená, že se vyskytují v rodinách ojediněle a pravděpodobnost, že se v rodině narodí druhé dítě s Rettovým syndromem, je mizivá - cca 1%. Přesto se v rodinách pacientek prenatální diagnostika u dalších dětí dělá – pro jistotu právě tohoto 1%.

Dosud bylo v MECP2 genu nalezeno více než 200 mutací, většinou se jedná o mutace paternálního původu vznikající během spermatogeneze. Postižený chromosom X dostávají od otce pouze dcery.

Podrobnější informace viz článek Záhorákové a Martáška na:
http://www.academia.edu/964235/Rettuv_syndrom

Vybrané mutace (alelické varianty) a jejich fenotypový obraz dle dosavadních publikovaných zkušeností:

- **mutace spojené s nejmírnějšími formami klasického Rettova syndromu - časté autistické projevy**

R133C 471C-T záměna.....ARG133CYS bodová substituce

R294X 880C-T záměna.....ARG294TER nonsense mutace

- **mutace spojené s nejtěžšími formami klasického Rettova syndromu - pravidlem jsou stereotypie rukou**

R270X 808C-T záměna.....ARG270TER stop codone

R255X 837C-T záměna.....ARG255TER nonsense mutace

- **mutace způsobující u dívek fenotyp klasického Rettova syndromu, u chlapců těžkou encefalopatií a úmrtí v kojeneckém věku**

F155S 538T-C záměna.....PHE155SER bodová substituce

T158M 547C-T záměna.....THR158MET bodová substituce

- **nápadně odlišná mutace: lepší celkové fenotypové skóre, pozdější nástup regrese ve vývoji, lepší řeč a komunikace, menší motorické postižení, lepší prognóza**

R306C 916C-T záměna..... ARG306CYS

DNA diagnostiku MECP2 genu je vhodné indikovat u pacientek s typickým, event. atypickým obrazem Rettova syndromu (viz kritéria), u chlapců s těžkou neonatální encefalopatií nejasné etiologie, či s velmi těžkou hypotonií, anebo v rodinách, u nichž rodinná anamnéza ukazuje na X-vázaný přenos mentální retardace.

Zpočátku se striktně tvrdilo, že Rettův syndrom postihuje pouze dívky, chlapci s touto genetickou mutací nejsou schopni života (chlapec má karyotyp XY a pokud je v MECP2 genu na X chromosomu mutace, není šance, že by tuto funkci druhý X chromosom kompenzoval - průběh onemocnění je tedy mnohem závažnější, nejčastěji neslučitelný se životem). V literatuře však byli popsáni i chlapci s obdobnými příznaky jako mají holčičky s Rettovým syndromem – dle dosavadních výzkumů se jedná o důsledek postižení jiných genů, nebo může jít o vzácnou genetickou vadu, při které nemá chlapec vzorec XY, ale XXY, tedy Klinefelterův syndrom.

Biochemické nálezy u patientek s Rettovým syndromem

Řada teorií předpokládá poruchy neurotransmiterů, např. ve smyslu snížení norepinephrinu a dopaminových metabolitů nebo kyseliny homovanilové a dalších. U Rettova syndromu byl podrobně zkoumán mitochondriální metabolismus, sledovány hladiny VLCFA, vyšetřován cyklus urey, dokonce byl popsán jeden pacient s biotinovou dependencí. Nálezy jsou nehomogenní a ani za více než čtyřicet let od popsání syndromu (Rett, 1966) se nenašel jediný spolehlivý, v rutinní praxi použitelný biochemický marker.

Nálezy elektroencefalografické a nálezy zobrazovacích metod u patientek s Rettovým syndromem

U patientek s Rettovým syndromem bývá doporučováno video EEG monitorování, protože projevy epileptických záchvatů se mohou skrývat pod změněným chováním retardovaného dítěte se stereotypiemi a naopak specifické epileptické změny na EEG mohou být bez klinického korelátu nadhodnoceny. Na EEG mohou být zachyceny i apnoické pauzy a tím odlišeny např. od epileptických záchvatů – absencí. Rozborem EEG u patientek s Rettovým syndromem se zabývá řada prací, původní tvrzení, že v diferenciální diagnostice mezi Rettovým a Angelmanovým syndromem může napomoci EEG, nebylo dalšími pracemi potvrzeno.

Na CT a MRI bývá nacházena kortikální frontální atrofie progredující po druhém roce věku, u některých nemocných bylo popsáno hypoplastické corpus callosum, pouze zřídka atrofie v zadní jámě lební. Nálezy post mortem vykazují řadu nespecifických změn - zejména atrofické změny v oblasti mozečku s úbytkem Purkyňových buněk a astrocytickou gliózou. Hemisféry mozku jsou někdy se zcela normálním nálezem, jindy byla prokázána difúzní atrofie. V substantia nigra bývá popisován úbytek pigmentu. Stejně tak bývají nespecificky abnormální nálezy v biopsických vzorcích periferního nervu pacientů, ale ani zde **nelze na základě zjištěné patologie chorobu blíže zařadit.**

Terapie Rettova syndromu

Zatím je skutečně dostupná pouze tzv. **symptomatická terapie**, tedy léčba příznaků onemocnění – ať jsou to epileptické záchvaty, skolióza, vznik kontraktur apod. Onemocnění nemusí výrazně zkracovat délku života a tak se diagnostika i péče o tyto pacienty přesouvá i do problematiky dospělých.

Vzhledem k variabilitě příznaků a jejich různé tíži je nutné aplikovat symptomatickou léčbu individuálně, neexistuje žádný specifický postup přímo pro Rettův syndrom.



Celkovému vývoji a zlepšování stavu napomáhá samozřejmě **komplexní rehabilitace – fyzická i psychická**. S postupem doby a sledováním stále většího množství patientek se ukazuje, že kromě již dlouho známých příznaků jako je **rozvoj skoliózy, váhové neprospívání, epizodické rytmické zrychlené dýchání či naopak krátká zástava dechu, autistické projevy** apod. je u dívek s Rettovým syndromem ve srovnání s ostatní populací také častější:

- **Problém s vyprazdňováním**, který může vést až k neprůchodnosti střev s nutností operace.
- **Častější výskyt žlučových kamenů**, tedy i žlučnickových akutních záchvatů.
- **Problémy se srdečním rytmem (prodloužený QT interval)**, které mohou vést až k syndromu náhlého úmrtí.

Tyto příznaky nejsou samozřejmě u každé pacientky vyjádřeny, ale je dobré o jejich zvýšené pravděpodobnosti vědět a například preventivně vyšetřovat EKG.

Pokrokem v terapii by mohla být nově objevená genetická možnost ovlivnění příznaků zejména autismu u holčiček s Rettovým syndromem, která je však zatím testována pouze na myším modelu. The Rett Syndrome Research Foundation (RSRF) ohlásila v roce 2007 výsledky studie na myším modelu RS, která umožnila zvrátit část typických symptomů. Obnova plně funkčního MECP2 genu způsobila po 4 týdnech zastavení třesu, normalizovala dýchání a hybnost u myší, které předtím vykazovaly plné známky Rettova syndromu a byly již v pokročilém stadiu onemocnění. Do té doby se neočekávalo, že by bylo možné genetickou léčbou obnovit již poškozené funkce nervového systému.

Rett - Community

...kdo jsme a co nabízíme...



Rett - Community vzniklo v roce 2004 na základě dobrovolné iniciativy rodičů dívek s Rettovým syndromem (dále jen RS) a jejich přátel, tedy jako svépomocná skupina. Důvodem založení byl především nedostatek informací o RS a zároveň i absence potřebné podpory rodinám pečujícím o nemocné dívky. Rodiny byly v době založení odkázány na zcela individuální způsob řešení vzniklých problémů, neměly možnost je vzájemně sdílet a nemohly si tedy udělat ani orientační představu o tom, jak bude vypadat budoucí vývoj jejich dcery.

Proto vzniklo Rett - Community, které svým statutem zajišťuje potřebnou právní subjektivitu, umožňující svým členům zlepšit pozici zejména:

- Při získávání dotací a sponzorských darů za účelem zlepšení životních podmínek dívek s RS a jejich rodin (na rehabilitační pobyty, kompenzační pomůcky, apod.).
- Při spolupráci s dalšími organizacemi, při jednání s úřady apod.

Základním cílem Rett - Community je podpora rodin pečujících o dívky s Rettovým syndromem. Naše hlavní aktivity jsou následující:

- Nabízíme prvotní telefonickou pomoc rodinám, jejichž dceři diagnostikovali RS.
- Nabízíme možnost zprostředkovat takovéto „nové rodině“ telefonické či osobní setkání s rodinou pečující o dívku s RS v okolí jejího bydliště.
- Nabízíme souhrn praktických informací, které rodinám pomohou zvládnout každodenní život s dívkou s RS, usnadní orientaci v systému sociálních služeb (dávek, výhod, příspěvků, pomůcek apod.), v metodice vzdělávání a způsobu trávení volného času dívek s RS, v oblasti konkrétních specifik péče o dívku s RS - a to vše i formou individuálního poradenství „na míru“.

- Dle potřeby nabízíme superkonziliární ambulantní kontakt na specialisty z 2. LF UK a FN Motol v Praze, event. po konzultaci je možná i plánovaná hospitalizace s komplexním vyšetřením dítěte.

- **Naší významnou aktivitou je pořádání několikadenního prázdninového setkání rodin pečujících o dívku s RS (respitní psychorehabilitační pobyt),** kde mají rodiče dívek s RS možnost vzájemně se poznat, předat si informace a vyměnit si zkušenosti. Zároveň se mohou zúčastnit různých (každoročně dle potřeb obměňovaných) aktivit z připraveného programu, odpočinout si a nabrat síly díky zajištěné celodenní osobní asistenci dívek s RS.

Snažíme se také získávat a následně zveřejňovat dostupné informace o Rettově syndromu:

- Získané informace o RS, odkazy na odborné databáze, odkazy na odborné články, zkušenosti lékařů, pedagogů, pečovatelů, terapeutů, rodičů a dalších, zveřejňujeme na našich webových stránkách v jednotlivých sekcích (plánujeme jejich úpravu).

- Podílíme se na vydávání informačních materiálů o RS (letáky, publikace, DVD).

- Pořádáme odborné semináře za účelem zvýšení povědomí o problematice RS.

Pokud chcete naše aktivity podpořit, můžete tak učinit následujícím způsobem:

- Zprostředkovat užitečné kontakty, přijít s iniciativním řešením aktuálních problémů, dobrými nápady atd.

- Nabídnout věcný dar - pomůcku, zboží, materiál, služby, dle Vašeho uvážení.

- Přispět finančně, náš transparentní účet u Raiffeisen Bank, a.s. má číslo 6015602001/5500.

- Uvítáme samozřejmě i další formy podpory (např. dobrovolnictví, osobní asistenci na respitních pobytech, zkušenosti např. s fundraisingem, překlady odborných textů, tvorbu webových stránek, kancelářské potřeby, tvorbu drobných výrobků apod.).

- Kontakty a další informace naleznete na www.rett-cz.com.

Užitečné internetové odkazy

www.ninds.nih.gov/disorders/rett/detail_rett.htm

www.rettsyndrome.org

www.nichd.nih.gov

www.rarediseases.info.nih.gov

www.rsrt.org

www.dropbox.com/s/2r9q3ak6mevp0lw/Rett%20Syndrome%20Handbook%20-%202nd%20Edition.pdf

www.thebluebirdcircle.com/clinics/rett-center/

www.rett-cz.com

www.rett.cz

www.nrzp.cz

www.helpnet.cz

www.prvnikrok.cz

www.pecujdoma.cz

www.socialninovinky.cz

Autorky textu:

MUDr. Alena Zumrová, Ph.D.

Mgr. Lenka Kohoutková

Grafická úprava:

Ing. Zuzana Dobiášová

Tento projekt vznikl z iniciativy Rett-Community za finanční podpory:

Úřadu vlády České republiky

v rámci dotačního programu

Podpora veřejně účelných aktivit občanských sdružení
zdravotně postižených č. 13965/1/13-VVZ

Úřad vlády České republiky



Nadace Sanafriends foundation



Rett-Community

v rámci projektu Zvýšení informovanosti o Rettově syndromu
a občanském sdružení Rett-Community



MZ ČR - RVO, FN v Motole 00064203

©

Rett-Community

2014