

Владимир ТРАЈКОВСКИ

УДК: 616-056.7

**РЕТТ-ОВ СИНДРОМ****Крајка содржина**

*Rett-овиот синдром е спорадично нарушување (освен неколку фамилијарни случаи) кое се јавува од 1 на 10.000 до 1 на 23.000 девојчиња во светот. Во 1999 година, мутациите на метил-СрG врзувачкиот протеин 2 ген (MECP2) биле идентификувани како примарна причина за Rett-овиот синдром. Патофизиологијата на синдромот укажува дека постои рана хипофункција на аминергичните неврони, која што индиректно со развојот на високите невронски системи.*

*Повеќето девојчиња со Rett-овиот синдром се развиваат нормално пред појавата на типичните симптоми. Ова е единствено невrorазвојно нарушување со појава на хипотонија, аутистична тенденција и абнормалности во фините движења на прстите и грубите движења на рацете во раниот доенечки период. Клиничките знаци вклучуваат специфични симптоми што зависат од возрастта. Овој синдром е асоциран со длабок ментален и моторен хендикей. Невропатологијата на Rett-овиот синдром вклучува индивидуални неврони, веројатно селектирани неврони, со намалена големина и намалено дендритично разгранување. Клиничката дијагноза бара стриктна апликација на консензус критериумите за класичниот и варијантниот на Rett-овиот синдром.*

*Rett-овиот синдром не се лекува во денешно време. Потребен е континуиран и комплексен третман со цел да се задржи и продолжи подвижноста и комуникацијата и да се минимизираат епилептичните, нутритивните, ортопедските и другите компликации.*

**Клучни зборови:** РЕТТ-ОВ СИНДРОМ, МУТАЦИЈА, МЕСР2 ГЕН, НЕВРОРАЗВОЈНО НАРУШУВАЊЕ.

**ВОВЕД**

Rett-овиот синдром (RS) е прогресивно невролошко развојно нарушување во текот на кое што настанува тешко оштетување на когнитивните, комуникативните, моторните и вегетативните функ-

ции, а во понатамошниот тек и нарушување на коскено-зглобниот систем што доведува до тежок инвалидитет. Прв пат е опишан од австрискиот педијатриски невролог Andreas Rett во 1966 година. Речиси сите лица со RS се од женски пол и тој е честа причина за невролошка дисфункција кај жените. Генот за Rett-овиот синдром метил-СрG врзувачкиот протеин-2 (MECP2) е идентификуван во 1999 година.

Пациентите со РС иницијално имаат нормален развој, по што следи период на стагнација и регресија во развојот изразена во областа на комуникацијата и социјалната адаптација. Регресивната фаза кај индивидуите со РС може да се случи акутно за период од неколку дена до неколку месеци. Регресијата се карактеризира со губење на целисходните активности на рацете, губење на говорот, развој на стереотипни активности со рацете и диспраксија. Други проблеми се: апнеи за време на будна состојба и нормално дишење за време на сон, епилепсија, орална моторна дисфункција со проблеми на цревниот мотилитет, сколиоза, автономна дисфункција и забавен соматски раст. По регресивниот период, лицата со РС не покажуваат понатамошно когнитивно пропаѓање, стануваат поактивни со нивната околина и дури можат да покажат некои подобрувања во комуникативните вештини. Тие минуваат низ пубертетот и преживуваат до адултниот период.

**Целта на трудот** е ревиски да ја прикаже етиопатогенезата, клиничката слика, дијагностиката, диференцијалната дијагноза, третманот и прогнозата на Rett-овиот синдром.

## ИСТОРИЈАТ

Bengt Hagberg, невропедијатар од Гетеборг евалуирал женски субјекти со клинички знаци на Rett-ов синдром во 60-тите години од минатиот век во Шведска. Прв публикуван извештај кај 31 девојче дал австрискиот невропедијатар Andreas Rett во 1966 година, но бидејќи бил објавен на германски минал незабележано во стручните кругови. Segawa и сор. од Јапонија публикуирале извештај за 3 девојчиња со слично нарушување. Ниту овој извештај не привлекол внимание.

Иако, Rett и Hagberg ги евалуирале женските пациенти речиси симултано, тие не оствариле директен контакт и не можеле да ги споделат своите искуства дури 20 години. По две случајни средби во

Канада, Hagberg соработувал со Karin Dias и Ovidio Ramos од Португалија и Jean Escardi од Франција и заедно со нив објавил 35 женски субјекти во списанието *Annals of Neurology* во 1983 година. Во 1984 година е формирано Меѓународно здружение за Rett-ов синдром (ИРСА), кое ги собрало родителите и врвните стручњаци. Hagberg во 1985 година ги дефинирал дијагностичките критериуми за ова нарушување.

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Епидемиолошките студии во САД наоѓаат инциденција приближно 1 на 23.000 луѓе. Различни инциденции на РС биле опишани во различни земји. Биле опишани високи стапки, како на пример 1 на 10.000 живородени женски деца. Една студија во Јапонија наоѓа инциденција 1 на 45.000 девојчиња на возраст од 6-14 години. Подоцнежните истражувања кои вклучиле и варијанти на синдромот покажуваат поголема зачестеност. Rett-виот синдром е најчеста причина за длабока ментална ретардација кај жените, приближно чест или почест од Down-овиот синдром, а 2-3 пати почест од фенилкетонуријата. Повеќето пациентки со РС преживуваат до 5-тата или 6-тата декада од животот, често со тежок инвалидитет. Стапката на преживување кај 35 годишни изнесува 70%. Смртта може да настапи однемадеж, или често е последица на пневмонија. Ризик фактори се: епилептични напади, губење на мобилноста и тешкотии во голтањето. Rett-овиот синдром е опишан кај сите раси и култури. Речиси сите пациенти се жени. Бидејќи заболувањето е X-врсано доминантно, се смета дека машките плодови со РС умираат уште во матката на мајката. Но, сепак има неколку извештаи за мажи со мутација на MECP2 и РС-слични симптоми. РС станува клинички евидентен на возраст од 2-4 години, но запирањето на нормалниот развој на нервниот систем веројатно се случува кај децата на возраст од 6-18 месеци.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Rett-овиот синдром е генетско нарушување што се карактеризира со невrorазвоен застој. Генот за Rett-овиот синдром е лоциран на X хромозомот. Жените со еден мутиран MECP2 ген можат да

преживеат, бидејќи секогаш имаат по еден активен X хромозом во секоја клетка. Симптомите и тежината на РС можат да зависат од процентот на активирани мутирани гени и од видот на мутацијата. Најдени се повеќе видови мултипли мутации во 3 кодирачки регии на МЕСР2 генот што предизвикуваат создавање на бесмислени протеини. Мутациите биле најдени кај повеќе од 80% од анализираните случаи со класичен РС.

Rett-овиот синдром е прво откриено заболување кај човекот што е предизвикано од дефект на протеин што ја регулира генската експресија преку интеракција со метилираната ДНА. Поради тоа, кај РС се среќава ненормална хроматинска структура, со широко рангирани ефекти врз експресијата на гените. Нормалниот МЕСР2 ген кодира протеин исто така наречен МЕСР2, кој се врзува за метилираната ДНА во врска со корепресор. Ова предизвикува активација на ензимот хистон деацетилаза. Мутациите на МЕСР2 генот доведуваат до губење на функцијата на овој протеин и нерегулирана експресија на гените, од кои некои се круцијални за развојот на нервниот систем.

## КЛИНИЧКА СЛИКА

На возраст од 6-18 месеци, најчесто околу 1 година настанува стагнација во развојот, најмногу изразена во моторните функции. Оваа фаза често минува незабележано. Неколку недели или месеци се јавуваат знаци на регресија: девојчето ги губи стекнатите способности, пред сè комуникацијата и социјалните интеракции. Бројот на научени зборови се намалува, не се одзива на повик, го губи интересот за средината и губи интерес за игра. Контакт со погледот е редок и краток. Девојчето е затворено во својот свет и нејзиното однесување не се разликува од аутистичното. Во оваа фаза чести се емоционалните нарушувања: ненадејни и беспричински напади на долготрајно плачење, вриштење или смење. Нарушен е ритмот на спиење.

Во почетокот невпечатливо и ретко, но со времето често и поизразено се јавуваат стереотипни движења со рацете во вид на гмечење на дланките, ставање на прсти во уста или заплеткување со прстите, што набргу им станува доминантна неволева активност. Функцијата фаќање станува сè полоша. Девојчето ги фаќа предме-

тите со цела дланка, кратко ги задржува и ги испушта или фрла и сето ова оди до потполн прекин на користење на раката за целисходни активности. Ако заоди девојчето има атаксичен од. Во оваа фаза има забележителен страв и отпор кон промени на положбата на телото, особено кон пренесување на тежиштето кон напред, што посебно го загрозува одењето.

Нарушување на ритмот на дишењето може да биде присутно од почеток или да се јави подоцна. Најзабележителни се хипервентилација, кризи на апнеа и форсирано издишување на воздухот. Чести знаци се голтање на воздух, хиперсаливација, но не се и обврзни. Сите овие феномени се изразени само во будна состојба. За време на спиење дишењето е мирно и ритмично и сите други знаци се губат. Агитираноста, стереотипиите и хипервентилацијата во будна состојба даваат впечаток на вознемиреност и возбуда. Девојчињата јасно покажуваат изрази на задоволство и незадоволство. Реакциите на болка се одложени и намалени.

Почетната хипотонија на мускулите која е поизразена на долните екстремитети, постепено преминува во дистонија или хипотонија, што доведува до неправилност во положбата на скочните зглобови, држењето на телото и прогресивна неврогена сколиоза. Нарушената симпатичка инервација се изразува преку промени на периферната циркулација и трофички промени на екстремитетите, а претежно на долните. Стапалата им се мали, ладни и ливидни. Микроцефалусот е од умерен степен. Телесниот раст е забавен, што се гледа во доцното детство и адолесценцијата. Имаат редуција на масното и мускулното ткиво, а пак телесната тежина и телесната висина отстапуваат за повеќе од 2 СД во однос на возраста.

Ретардацијата во растот не се смета како последица на неадекватно и недоволно внесување на храна. Епилептични кризи се присутни кај 70-80%. Спора еволуција на болеста сепак постои. По неколку години или децении моторните и коскено-зглобните нарушувања се продлабочени, така што овие лица стануваат неподвижни и мораат да користат количка. Во овој стадиум се намалуваат стереотипиите со рацете, хипервентилацијата е послабо изразена, епилептичните напади се поретки или потполно ги снемува. Возрасно лице со Rett-ов синдром е неподвижно, телесно недоволно развиено, со изразени деформитети на дрбетниот столб и на долните екстремитети и длабоко ментално ретардирано.

## Стадиуми на развој на Rett-овиот синдром

Девојче со Rett-ов синдром почнува да се развива нормално. Тоа се смее, се движи и собира предмети со прстите. Но, на возраст од 18 месеци, развојниот процес запира. Иако возраста и тежината на симптомите може да варираат се разликуваат четири стадиуми во развојот на нарушувањето. Тоа се следните стадиуми:

**I стадиум: Рана стагнација во развојот** – возраст: од 6 до 18 месеци. Времетраење: од неколку недели до неколку месеци. Овој стадиум го карактеризираат симптомите:

- Намален контакт со очи со родителите,
- Намален интерес за играчки и воопшто за играње,
- Стискање на рацете,
- Намален раст на главата,
- Тивко и мирно бебе.

**II стадиум: Нагла регресија во развојот** – возраст: од 1 година до 4 години. Времетраење: од неколку недели до неколку месеци. Симптомите вклучуваат:

- Мала глава,
- Ментална ретардација,
- Губење на мускулниот тонус,
- Немоžност за целисходна употреба на рацете,
- Губење на претходно стекнатата способност за зборување,
- Повторувачки движења на рацете кон устата,
- Други движења со рацете кои запираат за време на спиење,
- Запирање на дишењето, прекини во дишењето, забрзано дишење,
- Неправилни запирања на дишењето за време на спиење,
- Шкрипење со забите,

- Смесње или врискање,
- Намалени социјални интеракции,
- Иритабилност,
- Проблеми со спиењето,
- Тремор,
- Ладни стапала,
- Проблеми со лазењето или одењето.

**III стадиум: Плато стадиум** – возраст: предучилишни и училишни години. Времетраење: неколку години до неколку децении. Симптомите вклучуваат:

- Тешкотии со контролирање на движењата,
- Епилептични напади,
- Намалена иритабилност и плачење,
- Комуникацијата може да се подобри.

**IV стадиум: Доцно моторно пропаѓање** – возраст: со завршување на третиот стадиум, може било кога од 5-тата до 25-тата година. Времетраење: децении. Симптомите се:

- Намалена можност за одење,
- Мускулна слабост или губење на мускулна маса,
- Вкочанување на мускулите,
- Спастични движења,
- Сколиоза,
- Проблемите со дишењето и нападите често се намалуваат со возраста,
- Пубертетот обично започнува во очекуваното време.

## ДИЈАГНОЗА

Дијагностички критериуми за Rett-овиот синдром се наведени во табела 1.

**Табела 1. Дијагностички критериуми за Rett-ов синдром**

Неопходни критериуми	Помагачки критериуми	Исклучувачки критериуми
Очевидно нормален пренатален и перинатален период	Нарушувања на дишењето, вклучувајќи периодични апнеи во будна состојба, хипервентилација, кризи на стопирање на дишењето и форсирано издишување на воздухот и исфрлање на плунка	Органомегалија или други знаци за болести на таложене
Очевидно нормален психомоторен развој во првите 5-6 месеци од животот	Дистензија на абдоменот со голтање на воздух	Ретинопатија или оптичка атрофија
Нормален обем на главата на раѓањето	ЕЕГ абнормалности: континуирано или интермитентно успорување на основната активност во будна состојба (3-5 Hz) и епилептиформни празнења со или без забележителни епилептични кризи	Микроцефалус при раѓање
Успорен пораст на главата меѓу 3-от месец и 3-тата година	Епилепсија со различни облици на напади	Постоење на метаболно или друго невродегенеративно заболување
Губење на стекнатите способности вклучувајќи целисходна употреба на рацете, употреба на зборови и комуникативни способности	Знаци на спастичитет, намалување на мускулна маса и/или дистонија	Стектати невролошки нарушувања што се резултат на тешки инфекции, траума на главата и интоксикација
Настанување на изразена ментална ретардација	Периферни вазомоторни нарушувања	Интраутерина ретардација на растот
Сукцесивен развој на интензивни стереотипии со рацете: движења со гмечење или цедење, перење, трлање, милување, ставање на раце во уста, допирање на јазикот	Сколиоза од невроген тип	Доказ за перинатална траума на мозокот
Нарушување на држењето на телото кај подвижните девојчиња: положбена апраксија/диспраксија и атаксија на телото/телесна диспраксија	Мали, хипотрофични и ладни стапала	
Провизорна дијагноза до 2-та или 5-тата година од животот	Забавување на телесниот раст	



Вклучувачките критериуми опфаќаат девојче на возраст најмалку од 10 години со ментална ретардација од непозната причина и со најмалку 3 од 6-те наведени критериуми. Од придонесувачките критериуми треба да бидат присутни најмалку 5 од 11-те наведени (табела 2).

**Табела 2. Дијагностички критериуми за варијантите на Rett-ов синдром**

Примарни критериуми	Помагачки критериуми
Потполно или делумно губење на фината праксија на прстите во доцниот доенечки или раниот период на детството	Неправилности во дишењето (хипервентилација или задржување на воздухот)
Губење на употреба на зборови, реченици и блебетење	Голтање на воздух и дистензија на абдомен
Карактеристични стереотипии со споени или одвоени раце	Шкрипење со забите
Рано настанато нарушување во комуникацијата	Диспраксија на држење на телото
Забавување на растот на черепот за 2 СД	Неврогена сколиоза или висока кифоза (подвижни девојчиња)
Rett-ов синдром – развоен профил: период на регресија (стадиум II), по што настанува подобрување на контактот и комуникацијата (стадиум III) за разлика од бавната невромоторна регресија во тек на училишната возраст	Развој на патолошки невролошки знаци на носете
	Мали, ливидни, ладни сатапала, автономна/трофичка дисфункција
	Карактеристичен за Rett-ов синдром-ЕЕГ развој
	Беспричински ненеадејни напади на смеенење или пискање
	Нарушена или продолжена реакција на болка
	Интензивна комуникација со погледот

### Лабораториски испитувања

Во лабораториските испитувања се вбројуваат:

- *Генетскиите испитувања:*
  - Женските индивидуи кои што ги исполнуваат клиничките дијагностички критериуми треба да бидат подложени на генетско тестирање.

- Пациентите со позитивна анализа за мутација на МЕСР2 генот немаат потреба од понатамошни дијагностички тестирања.
- Пациентите кај кои што не е најдена мутација треба да бидат подложени на други дијагностички тестови за да се идентификуваат други можни причини. Овде спаѓаат тестови за: серумски лактати, амониак, пирувати, аминокиселини, како и органски киселини и хромозомски испитувања, вклучувајќи го тука специфичното тестирање за Angelman синдромот.
- Мутациите на МЕСР2 генот биле идентификувани кај широк спектар на клинички фенотипови, вклучувајќи ги овде девојчињата со класичен РС, девојчињата со варијантни форми, девојчињата со аутизам, носители женски, мажи со тешка инфантилна енцефалопатија, мажи со класичен РС и мажи со X-врзани невролошки проблеми (на пример, моторни дефицити, комуникациски дефицити).
- *Неврорадиолошки испитувања:*
  - Нуклеарна магнетна резонанца може да помогне да се вклучат или исклучат другите причини за знаците и симптомите кај пациентот.
  - Иако РС е асоциран со значајно намалување на големината на кората на големиот мозок, церебеларна атрофија и тежина на мозокот која е приближно 70-90% од нормалната, овие наоди не се специфични за дијагноза на РС.
  - Промените можат да бидат забележени и во смисол на редуциран миелин и глиоза во кортикоспиналните патешта.
- *Други испитувања:*
  - **Електрокардиографија (ЕКГ)**
    - Наодите вклучуваат аплатиран Т бран и продолжен QT интервал.
    - Студиите покажале дека инциденцијата на ненадејна смрт кај лицата со РС е поголема отколку во општата популација.
    - Пациентите со РС можат да имаат значително поспора срцева фреквенција.

- Овие срцеви абнормалности може да се зголемат во напреднатите стадиуми на РС.
- **Испитување со бариумова каша**
- Овие тестови се користат за да се потврди гастроезофагијален рефлукс, што е присутен кај околу 15% од пациентите со РС. Гастроезофагијалниот рефлукс може да предизвика губење во тежината, дискомфорт по оброци, повраќање по јадење, опструктивна апнеа, или повторувачки респираторни проблеми.
- Испитувањата на голтањето често покажуваат лоши орални моторни вештини и ризик за аспирација.
- **Електроенцефалографија (ЕЕГ)**
- Во II стадиум се забележува забавување на основната ЕЕГ активност во будна состојба, а промените се максимално изразени во IV стадиум. Активноста на ЕЕГ во спиење се менува: карактеристични цртежи во спиење. Анализите на стадиумите на спиење покажале прогресивно нарушување на ритмот во НРЕМ и РЕМ стадиумите. Епилептичните пароксизми се јавуваат паралелно со промените на основната активност. Иако како најчест наод се спомнуваат празнења на шилци во теменото подрачје, временскиот и просторниот распоред на пароксизмите не е карактеристичен. Опишани се: фокални, мултифокални и билатерално синхрони празнења на шилци и мултипли шилци, солитарни или во комплекс со бавни бранови.
- Испитувањата на евоцирани потенцијали во раните фази дава нормални резултати. Во III и особено IV стадиум, соматосензорните и аудитивните евоцирани потенцијали, покажуваат продолжено време на спроводливост. Визуелните евоцирани потенцијали најретко се зафтени и во најмал степен.
- **Електромиографија (ЕМГ)**
- Испитувањата кај одредени случаи во IV стадиум покажале извесни знаци на периферна невропатија, но никогаш до тој степен како кај вистинските невропатии.
- **Електроретинографија (ЕРГ)**
- ЕРГ заедно со ЕЕГ и континуираното пропаѓање кај децата со инфантилна невронска церамидна липофусци-

ноза може да помогне во разграничувањето на РС од инфантилната невронска церамидна липофусциноза.

- Двете нарушувања предизвикуваат брза регресија на психомоторниот развој и развојот на стереотипии со рацете и прстите кај децата на возраст од 1-2 години.

– **Неврохемиски испитувања**

- Бројни неврохемиски испитувања покажале застој во матурацијата на ЦНС во перинаталниот период и зафатеност на различни трансмитерни и рецепторни системи. Неврохемиските наоди вклучуваат намалени нивои на катехоламините во substantia nigra, намалени допамински D2 рецептори во n. caudatus; намалена холин ацетилтрансфераза во хипокампус, n. caudatus и таламус; намалени ацетилхолински везикули или транспортери во путамен и таламус; намалено бензодиазепинско рецепторно врзување во фронталниот и темпоралниот кортекс; намалени бета-ендорфини во таламус и малиот мозок, но покачени бета-ендорфини во ликворот; покачена глутаминска киселина во ликворот; намален меланин во substantia nigra; и намалени нивои на супстанција P во ликворот.

### **Патоанатомски наоди**

Морфолошките знаци вклучуваат намалена тежина на мозокот, вклучувајќи намален волумен на фронталниот кортекс и n. caudatus, намалена големина на невроните, намалена арборизација на дендритите на пирамидните неврони во фронталниот, темпоралниот, лимбичкиот и моторниот кортекс. Невроните на визуелниот и горниот темпорален кортекс се сочувани. Невроните на палидум, особено тие во соматотопската презентација на рацете имаат изменета морфологија. Во мозочното стебло има намалена пигментација на pars compacta од substantia nigra. Тежината на мозокот е значително помала од контролната група, што навистина укажува на тоа дека РС е заболување на нервниот систем. Хемисферите на големиот мозок повеќе губат во тежина отколку хемисферите на малиот мозок (Armstrong, 2005).

## ГЕНЕТИКА НА СИНДРОМОТ

Долги години се шпекулирало дека генетските дефекти на X хромозомот се вклучени во патогенезата на Rett-овиот синдром, бидејќи само женските индивидуи биле заболени. Се претпоставувало дека постои леталност кај машките за оваа состојба. Бидејќи повеќе од 99% од случаите на Rett-ов синдром се спорадични, linkage студиите не биле можни сè до 1998 година, кога кај едно семејство е утврдена шема на мајчино наследување и кога е утврдено дека Xq28 регијата е кандидат регија за генот на Rett-овиот синдром. Во 1999 година, Amir и колегите ја идентификувале првата мутација во MECP2 генот кај 5 од 21 спорадични случаи со Rett-ов синдром (Amir, 1999). Генот се состои од четири егзони што кодираат две различни изоформи на MECP2 протеинот. MECP2 протеинот за прв пат бил опишан во 1992 година (Lewis, 1992). Тој е еден од петте познати протеини кои содржат метил-CpG врзувачки домен, што им овозможува ним да се врзат за метилираните CpG во ДНА. Низ различни механизми, ова врзување води до репресија на транскрипцијата на гените во областа на овие врзувачки страни.

Повеќе од 200 различни MECP2 мутации се опишани во литературата. Осум MECP2 мутации се лоцирани во CpG динуклеотидите и сите се транзиции од цитозин во тимин. Тие опфаќаат 65% од сите мутации. Другите MECP2 мутации се помалку зачестени и некои се најдени само еднаш или два пати. Во литературата објавените стапки на мутации за MECP2 генот кај клинички дефинирани случаи со Rett-ов синдром изнесува меѓу 60% и 80%. Бидејќи MECP2 генот е X-врзан ген и ако тој се најде кај инактивираниот X хромозом, тогаш тие жени може да имаат нормален фенотип или само лесна ментална ретардација. Овие незаболени носители обично се дијагностицираат подоцна кога ќе родат дете со Rett-ов синдром, кое што ја има истата мутација. Иако ваквите асимптоматски носители се ретки ( $\leq 1\%$ ), тие не можат да бидат разликувани од тие кои ќе развијат целосен Rett-ов фенотип за време на пресимптоматската фаза. Комбиниран пристап на секвенционирање и анализа на делеции на MECP2 генот е основа за сензитивни молекуларни дијагностички тестови за PC, со приближно 96% стапка на детекција кај клинички добро дефинираните класични случаи со PC, но ова се доста скапи методи.

Во евалуацијата на остварливоста на скринингот на новородени со Rett-ов синдром многу е важно да се знае за широкиот спектар на фенотипови помеѓу класичниот и атипичниот Rett-ов синдром.

Мутации на MECP2 генот се откриени и кај момчиња со Rett-ов синдром-слични симптоми (повеќето со 47, XXУ кариотип или соматски мозаицизам), инфантилна смрт асоцирана со тешка неонатална енцефалопатија, X-врсана ментална ретардација, Angelman-ов синдром, аутизам и други невропсихијатриски состојби. Иако, асоцијацијата на овие MECP2 мутации со овие фенотипови е многу поретка отколку со Rett-овиот синдром, тие исто така би требало да бидат откриени во пресимтоматските скрининг програми.

### **ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА**

Диференцијалната дијагноза варира во зависност од клиничките стадиуми:

**I стадиум: Стагнација во развојот (типично за деца од 6-18 месеци)**

- Бенигна конгенитална хипотонија
- Prader-Willi-ев синдром
- Церебрална парализа
- Angelman-ов синдром
- Метаболни нарушувања

**II стадиум: Нагла развојна регресија (типично за деца на возраст од 1 до 4 години)**

- Аутизам
- Angelman-ов синдром
- Енцефалитис
- Нарушувања на слух и вид
- Landau-Kleffner синдром
- Психози
- Бавно вирусна паненцефалопатија
- Туберозна склероза
- Метаболни нарушувања (фенилкетонурија, дефицит на орнитин транскарбамоилаза)
- Инфантилна невронска церамидна липофусциноза

**III стадиум: Псевдостационарен (типично за деца од 2 до 10 години)**

- Спастична атаксија
- Церебрална парализа
- Спиноцеребеларна дегенерација

- Леукодистрофии
- Невроаксонска дистрофија
- Leaux-Gastau синдром
- Angelman-ов синдром

#### **IV стадиум: Доцно моторно пропаѓање (типично за пациенти над 10 год. возраст)**

- Други дегенеративни нарушувања

### **Диференцијална дијагноза меѓу Rett-ов синдром и аутизам**

Постоење на латентен период, а потоа губење на интерес за околината, за социјални интеракции и игра, губење на веќе развиениот говор, необјасниви промени во расположението даваат причина за сомнеж дека е аутистично нарушување. Дијагнозата се поставува врз основа на бихејвиоралните карактеристики. Дури 78% од девојчињата со Rett-ов синдром добиле дијагноза аутизам. На возраст од 6 месеци до 12 месеци не е можно да се разликуваат овие два синдрома. По 12 месеци разликите во интенцијата и имитацијата, а потоа и во когнитивните и постуралните функции се доволно изразени на штета на Rett-овиот синдром.

Во III стадиум стереотипните на спојување на рацете или нивно ставање во уста, се разликува од треперењето на рацете и другите комплексни стереотипи кај аутизмот. Губење на способностите за целисходна употреба на рацете не се забележува кај аутизмот. Кај децата со аутизам има мануелна вештост и добра моторна координација, дури и кај постоење на бизарна моторика, за разлика од апраксијата и атаксијата кај Rett-овиот синдром. Кај аутизмот не постојат мускулна хипотонија, дистонија или хипертонија, следени со деформитети на зглобовите на нозете. Кај девојчињата со аутизам има склоност кон стереотипна манипулација со предмети, а кај Rett-овиот синдром значајно поголем интерес се покажува кон луѓето.

Хипервентилацијата, бруксизмот и аерофагијата може да се сретнат кај аутизмот, но во значајно помала мера. Невровегетативните нарушувања на симпатичката инервација на екстремитетите, нарушено варење и опстипација не се карактеристични за аутизмот. Кај аутизмот нема поспор раст на черепот, ниту застој во телесниот раст, ниту нарушувања во коскено-зглобниот систем. Епилепсијата

кај аутизмот се јавува обично во втората деценија, а кај Rett-овиот синдром нападите почнуваат во рано детство. Но, промените во електрокортикалната активност како во будна, така и при спиење се карактеристика само за Rett-овиот синдром.

## ТРЕТМАН

### Медикаментозно лекување

Специфично медикаментозно лекување не постои. Потребен е опсежен тимски пристап за да се одредат преостанатите можности на пациентите со Rett-ов синдром. Ако се забележи епилептична активност, тогаш неопходно е видео-ЕЕГ мониторирање за да се одреди кои антиепилептични лекови би биле соодветни за третман. Различни видови третман биле користени за лекување на епилепсијата кај лицата со РС. Третманот може да биде со конвенционалните лекови (карбамазепин и/или валпроична киселина) и со новите антиепилептици (топирамат и ламотригин). Бромокриптин е допаминергичен агонист што во неколку случаи довел до подобрување на моторните функции. Буспирон пак е агонист на серотонинот и може да биде корисен во намалување на растројствата во дишењето. Мелатонинот кај ограничен број пациентки го подобрил квалитетот и должината на сонот. L-карнитин кај постари девојки дал подобрена моторика. Церебролизин довел до намалување на стереотипиите и хипервентилацијата кај мали девојчиња.

### Други терапевтски постапки

Основни цели на овие третмани се:

- сочувување на подвижноста и правилната положба на зглобовите,
- сочувување на способноста за стоење и одење,
- подржување на комуникацијата,
- подржување на употребата на рацете,
- редукција на стресот,
- редукција на ГИТ нарушувања.

Физикална терапија треба да се спроведува континуирано со масажи, пасивни и активни вежби за да се одложи настанувањето на контрактури и деформитети. Треба да се одржи, односно воспостави



функцијата на стоење и одење. Хидротерапијата има двојна вредност: го подржува спонтаното движење и изведувањето на големи движења и обезбедува релаксација и одмор. Редовни ортопедски контроли и интервенции се неопходни. Потребно е покачување на телесната тежина, заради што на девојчињата им се дава висококалорична диета, со приближно 70% калории од масните, 15% јагленихидрати и 15% протеини. Остеопорозата треба да се третира со витамин Д, додатоци на калциум и бифосфонати.

Дефектолошкиот третман е насочен кон подржување на комуникацијата и употреба на рацете. Со користење на нивната способност за насочување на погледот, нивото на комуникација може да се подигне до наједноставно разбирање. Подржувањето на употреба на рацете подразбира редуција на стереотипиите. Ова се постигнува со раздвојување на рацете и со фиксирање на недоминантната рака. Со употреба на храна која што ја сака или звучни и механички активности се мотивира девојчето на активност. Музикотерапијата е мошне корисен метод, бидејќи го зголемува нивото на внимание и интересирање. Потребна е работа со семејството за едукација и психосоцијална поддршка и помош од социјалната служба.

## ПРОГНОЗА

Развојните потенцијали за пациентите со Rett-ов синдром е тешко да се предвидат. Некои индивидуи со РС можат да постигнат некакви функционални вештини. Од пациентите со РС околу 60% можат да ја задржат способноста за движење, а останатите ја губат подвижноста или никогаш не задоуваат поради атрофија, дистонија и сколиоза. Животниот век на 54 пациенти во студијата на Хагберг и сор. имал медијана вредност од 24 години (Hagberg et al., 1999). Во повеќето случаи смртта е ненадејна и неочекувана. Повеќето неодамнешни искуства базирани на долготрајна грижа покажале дека со правилна исхрана и опсежни програми за окупациона терапија, индивидуите со РС можат да преживеат долго до старост. Има извештаи на жени со РС кои преживеале дури до осмата деценија од животот.

(Рецензент: проф. д-р Горан Ајдински)

## ЛИТЕРАТУРА

- Amir, R.E., Van den Veyver I.B., Wan, M., et al.**, 1999, Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl- CpG-binding protein 2, *Nat Genet*, 23 (2): 185-188.
- Amir, R.E., Sutton, R., Van den Veyver I.B.**, 2005, Newborn screening and prenatal diagnosis for Rett syndrome: implications for therapy, *Journal of Child Neurology*, 20 (9): 779-783.
- Armstrong, D.D.**, 1997, Review of Rett syndrome, *J Neuropathol Exp Neurol* 56 (8): 843-849.
- Armstrong, D.D.**, 2005, Neuropathology of Rett syndrome, *Journal of Child Neurology*, 20 (9): 747-753.
- Ellaway, C., Williams, K., Leonard, H., et al.**, 1999, Rett syndrome: randomized controlled trial of L-carnitine, *J Child Neurol*, 14 (3): 162-167.
- Erlandson, A., Hagberg, B.**, 2005, MECP2 Abnormality phenotypes: clinicopathologic area with broad variability, *Journal of Child Neurology*, 20 (9): 727-732.
- Erceg-Đuračić, J.**, 2001, Retov sindrom. U: Bojanin S, Pijašo X, Glumbić N (ured.): Autizam danas. *Zavod za udžbenike i nastavnu sredstva*, Beograd, 253-271.
- Hagberg, B., Aicardii, J., Dias, K., Ramos, O.**, 1983, A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in females: Rett's syndrome: Report of 35 cases, *Ann Neurol*, 15, 471-479.
- Hagberg, B., Berg, M., Steffenburg, U.**, 1999, Rett syndrome – an odd handicap affecting girls. A current 25-year follow-up in western Sweden. *Lakartidningen*, 96 (49): 5488-5490.
- Hagberg, B.**, 2002, Clinical manifestations and stages of Rett syndrome, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 8: 61-65.
- Huppke, P., Laccone, F., Kramer, N., et al.**, 2000, Rett syndrome: analysis of MECP2 and clinical characterization of 31 patients. *Hum Mol Genet*, 9 (9): 1369-1375.
- Huppke, P., Gärtner, J.**, 2005, Molecular diagnosis of Rett syndrome, *Journal of Child Neurology*, 20 (9): 732-736.
- Kerr, A.M., Witt Engerström, I.**, 2001, The clinical background, In: Kerr, A.M., Witt Engerström, I., (eds): Rett disorder and developing brain, *Oxford University Press*, New York, 1-26.
- Leonard, H., Thomson, M.R., Glasson, E.J.**, et al., 1999, A population based approach to the investigation of osteopenia in Rett syndrome, *Dev Med Child Neurol*, 41 (5): 323-328.

- Lewis, J.D., Meehan, R.R., Henzel, W.J., et al.**, 1992, Purification, sequence, and cellular localization of a novel chromosomal protein that binds to methylated DNA, *Cell*, 69: 905-914.
- Nomura, Y.**, 2001, Neurophysiology of Rett syndrome, *Brain Dev*, 23 (Suppl 1): S50-S57.
- Nomura, Y., Segawa, M.**, 2005, Natural history of Rett syndrome, *Journal of Child Neurology*, 20 (9): 764-767.
- Percy, A.K., Dragich, J., Schanen, N.**, 2003, Rett syndrome: Clinical-molecular correlates, In Fisch, G., (ed): *Genetics and Genomics of Neurobehavioral disorders*, Totowa, NJ, *Humana Press*: 391-418.
- Percy, A.K., Lane, J.B.**, 2004, Rett syndrome: Clinical and molecular update, *Curr Opin Pediatr*, 16: 670-677.
- Percy, A.K., Lane, J.B.**, 2005, Rett syndrome: model of neurodevelopmental disorders, *Journal of Child Neurology*, 20 (9): 718-721.
- Segawa, M.**, 2001, Pathophysiology of Rett syndrome from the standpoint of clinical characteristics, *Brain Dev*, 23 (Suppl 1): S94-S98.
- Trevanthen, E., Moser, H.W.**, 1998, Diagnostic criteria for Rett syndrome, *Annals of Neurology*, 23: 425-428.
- Zappela, M., et al.**, 1990, Bromocriptine in Rett syndrome, *Brain and development*, 12:221-225.

International Rett Syndrome Association

<http://www.Rettsyndrome.org>

Rett Syndrome Research Foundation

<http://www.rsfr.org>

Vladimir TRAJKOVSKI

## RETT SYNDROME

## ABSTRACT

*Rett syndrome is a sporadic disorder (except for a few familial cases) occurring in 1 in 10.000 to 1 in 23.000 girls worldwide. In 1999, mutations in the methyl-CpG binding protein 2 gene (MECP2) were identified as the primary cause of Rett syndrome. The syndrome's pathophysiology suggests that early hypofunction of aminergic neurons interferes with the development of higher neuronal systems.*

*Most girls with Rett syndrome develop normally prior to the appearance of the typical symptoms. It is unique neurodevelopmental disorder, with onset of hypotonia, autistic tendency, and abnormalities of fine finger movements and gross movements of the arms in early infancy. Clinical features include specific age-dependent symptoms. This syndrome is associated with profound mental and motor handicap. The neuropathology of Rett syndrome involves individual neurons, perhaps selected neurons, of decreased size, and dendritic branching. Clinical diagnosis requires strict application of the consensus criteria for classic and variant Rett syndrome.*

*Rett syndrome is not curable today. It needs a continual and complex treatment, aimed to save or prolong ambulation and communication, and to minimize epileptic, nutritional, orthopaedic and other complications.*

**Keywords:** RETT SYNDROME, MUTATION, MECP2 GENE, NEURODEVELOPMENTAL DISORDER