Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Retta

Synonimy: (ang. Rett syndrome, RTT)

OMIM: 312750

ORPHA kod: 778

ICD-10: F84.2

Definicja choroby

Zespół Retta (RTT) jest uwarunkowaną genetycznie, ciężką, postępującą chorobą neurodegeneracyjną występującą u osób płci żeńskiej z charakterystycznym fenotypem behawioralnym. Po urodzeniu, po początkowym kilkumiesięcznym prawidłowym rozwoju, występuje zatrzymanie, a następnie szybki regres w rozwoju psychoruchowym, po którym następuje długotrwały okres stabilizacji, ale z wolnym postępem choroby. W okresie regresu stwierdza się utratę celowych funkcji ruchowych rąk, mowy, zahamowanie tempa przyrostu obwodu głowy (nabyte małogłowie). Pojawiają się zaburzenia chodu, ataksja oraz bardzo charakterystyczne stereotypowe ruchy rąk oraz zaburzenia oddychania. U chorych obecna jest niepełnosprawność intelektualna, wiele pacjentek wymaga leczenia przeciwpadaczkowego, występują znaczne zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, narasta skolioza, przykurcze stawowe.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Zespół uwarunkowany jest jednogenowo, jako choroba dominująca sprzężona z chromosomem X. Przyczyną są warianty patogenne (mutacje) genu MECP2. U zdecydowanej większości pacjentek choroba powstaje jako mutacja do novo, postaci rodzinne stwierdza się u <1% chorych. W genie oraz części niekodującej białka zidentyfikowano ponad 500 różnych mutacji: zmiany sensu, nonsens, przesunięcia ramki odczytu, delecji eksonów. Mutacje są letalne dla płodów męskich. Białko kodowane przez ten gen reguluje ekspresję genów pełniących bardzo ważną rolę w rozwoju mózgu oraz prawidłowej czynności

neuronów. Najważniejszym z nich jest gen BDNF (brain-derived neurotrophic factor) kodujący czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego, którego brak jest jedna z przyczyn zespołu.

Epidemiologia

Choroba występuje z częstością 1/10-15 tyś. żywo urodzonych dziewczynek, sporadycznie stwierdzana u mężczyzn. Jest najczęstszą po zespole Downa przyczyną niepełnosprawności intelektualnej u kobiet.

Opis kliniczny

Najczęściej wyróżnia się postać klasyczną, ale są warianty o cięższym lub łagodniejszym przebiegu. W postaci klasycznej dziewczynki rodzą się z prawidłowymi parametrami urodzeniowymi - I okres choroby. Na krótko przed okresem regresu następuje zatrzymanie rozwoju psychoruchowego. W II okresie - regresu, następuje utrata funkcji ruchowych oraz komunikacji językowej i społecznej. Pojawiają się powtarzalne, stereotypowe ruchy dłoni zastępujące celowe używanie rąk, (klaskanie, wkładanie do ust, ruchy mycia). Uwagę zwraca nabyte małogłowie. Pojawiają się napady krzyku, nieutulonego płaczu, ataki paniki, zachowania autystyczne. Występują zaburzenia napięcia mięśniowego, równowagi, utrudnione poruszanie się, drżenia, drgawki oraz padaczka. Charakterystyczne są zaburzenia oddychania jako bezdechy z połykaniem powietrza, nagłym wyrzucaniem powietrza, czasem tylko wypluwaniem śliny lub spoczynkowej hiperwentylacji. Obecny jest bruksizm, automatyzmy oralne z wysuwaniem języka. Obserwuje się wycofanie społeczne, zaburzenia psychiatryczne, występują zaburzenia snu. Dominuje lęk, który może być powodem zmienności nastroju oraz agresywnych/destrukcyjnych zachowań. Istotne są zaburzenia czynności przewodu pokarmowego pod postacią refluksu żołądkowo-przełykowego, zaparć, zaburzeń opróżniania żołądka i pęcherzyka żółciowego. Często stwierdza się opóźnienie wzrastania, spadek masy ciała lub otyłość. Zaburzenia kardiologiczne występują pod postacią tachy- lub bradykardii zatokowej, wydłużonego QTc. Dużym problemem jest skolioza a stwierdzana osteopenia jest powodem częstych złamań kości. Stopy i podudzia często są hipotroficzne, zimne, z sinawym zabarwieniem skóry. W III okresie pseudostacjonarnym u części obserwuje się poprawę stanu klinicznego głównie pod postacią powrotu niektórych funkcji, lepszy jest kontakt wzrokowy oraz społeczny. W IV okresie choroby większość traci funkcję samodzielnego chodzenia, pojawia się osłabienie siły mięśni ze sztywnością, wzmożone napięcie mięśniowe, dystonie, nasilają się deformacje kostne.

Diagnostyka

W diagnostyce wykorzystuje się od wielu lat, zweryfikowane w 2010 roku, kryteria kliniczne zarówno dla postaci klasycznej jak i wariantów zespołu. Wyróżnia się zarówno kryteria głównie (konieczne) jak i wykluczające. Podejrzenie zespołu powinno być wysunięte, gdy zostanie stwierdzone pourodzeniowe spowolnienie przyrostu obwodu głowy i wtedy powinno być rozważone wykonanie celowanego badania genetycznego. Stosuje się metody sekwencjonowania genu oraz analizę metodą MLPA. Wykrycie mutacji w genie MECP2 nie jest równoznaczne z rozpoznaniem zespołu Retta, musi być korelacja kliniczna. Dla rozpoznania zespołu konieczne jest stwierdzenie okresu regresu. Gdy do 5r.ż. nie obserwuje się regresu, wtedy rozpoznanie zespołu Retta jest wątpliwe.

Leczenie

Jak dotychczas w zespole Retta nie ma leczenia przyczynowego, pozostaje jedynie postępowanie objawowe. RTT jest chorobą wielonarządową a więc pacjentki wymagają wielospecjalistycznej opieki. Po postawieniu diagnozy konieczne jest monitorowanie tempa wzrastania, stanu odżywienia, motoryki dużej i małej, interakcji społecznych. Ważne jest jak najwcześniejsze wdrożenie intensywnej stymulacji rozwoju poprzez ćwiczenia ruchowe połączone ze wzbogaceniem społecznym, poznawczym i sensorycznym, nauka komunikacji alternatywnych oraz postępowania zgodnie ze standardami opieki. Największymi problemami u dzieci są: padaczka, zaburzenia lękowe, oddechowe, gastrologiczne oraz kardiologiczne. Standardy opieki obejmują: leczenie padaczki, podawanie inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny w stanach lękowych, właściwe postępowanie dietetyczne (odpowiednia kaloryczność posiłków), podaż vit D, prewencja problemów gastrologicznych (zaburzenia żucia, połykania, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcia), prewencja powikłań ortopedycznych (przykurcze, skolioza), okresowe badanie EKG z oceną QT, indywidualne postępowanie rehabilitacyjne w zakresie motoryki dużej, małej oraz zaburzeń behawioralnych[2].

W marcu 2023r zarejestrowany został w USA Tofinetyde (DaybueTM), pierwszy lek dopuszczony do leczenia zespołu Retta u osób dorosłych oraz dzieci powyżej 2-go r.ż. Jest to doustny, syntetyczny analog pochodnej insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1), który przenika przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy i posiada aktywność neurotroficzną, zastępując czynność białka MECP2[3].

Prowadzone są również intensywne badania nad innymi formami terapii RTT.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwskazań do szczepień ochronnych.

Zalecenia szczególne

Szczególnego nadzoru wymaga procedura znieczulenia ogólnego, w trakcie której mogą wystąpić przedłużające się bezdechy, zaburzenia rytmu serca lub ryzyko zachłyśnięcia. U chorych występuje nadwrażliwość na leki uspokajające, dlatego zaleca się stopniowe ich dawkowanie lub redukcja dawki. Znieczulenie powinno być przeprowadzone przez doświadczony personel z odpowiednim zabezpieczeniem sprzętowym. Należy unikać leków, które mogą powodować zaburzenia rytmu serca.

Istotnym problemem jest diagnostyka i leczenie padaczki, szczególnie u dzieci z nieprawidłowy wzorcami oddychania, zwłaszcza o typie hiperwentylacji, w trakcie których może dochodzić do drgawek, które imitują napady padaczki. Badanie wideo-EEG daje możliwość wykluczenia napadów padaczkowych, wskazując na zaburzenia czynności pnia, które nie wymagają leczenia lekami przeciwpadaczkowymi.

Rokowanie

Obraz kliniczny zmienia się stopniowo na przestrzeni lat, zależnie od rodzaju mutacji. Osoby dorosłe z łagodnym wariantem klinicznym, przy odpowiednim wsparciu, mogą podejmować próby samodzielnego funkcjonowania. Pomimo średniej długości życia sięgającej obecnie powyżej 50 r.ż., u około 25% chorych zdarzają nagłe zgony. Z wiekiem wzrasta ryzyko zaburzeń rytmu serca. Wyróżnia się 3 grupy przyczyn zgonów związanych z zaburzeniami układu autonomicznego: zaburzenia oddychania modulowane przez pień mózgu, niestabilność bioelektryczna serca, zmiany neurochemiczne będące przyczyną załamania czynności układu autonomicznego.

Organizacje pacjenckie

https://rettsyndrome.pl/

Ważne strony internetowe

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=91

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1497/

https://www.omim.org/entry/312750?search=rett%20syndrome&highlight=rett%20syndrome%20syndromic

Ośrodki eksperckie

Ośrodki eksperckie dla chorób rzadkich. Poradnie genetyczne, oddziały i poradnie neurologii, gastroenterologii, kardiologii i ortopedii dziecięcej,

Piśmiennictwo

- Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J i wsp. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann Neurol 2010; 68: 944–50

- Pilch Jacek. Zespół Retta – nowe spojrzenie na chorobę. Klinika Pediatryczna, 2020, vol. 28, s.1-7

- Keam SJ. Trofinetide: First Approval. Drugs, 2023 Jun;83(9):819-824.

Autor/autorzy opisu:

Dr n. med. Jacek Pilch, Katedra i Klinika Neurologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. św. Jana Pawła II w Katowicach,

Data opisu

15.06.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.