

Rett syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Introductie

Het Rett syndroom is een ontwikkelingsstoornis die bijna uitsluitend bij meisjes voorkomt, gekenmerkt door een stagnatie in de ontwikkeling tussen 6 en 18 maanden, waarna meisjes in zich zelf gekeerd raken, vaardigheden verliezen en vaak epilepsie krijgen. Een mannelijke foetus met het Rett syndroom is in de regel niet levensvatbaar. Het syndroom is vanaf de geboorte aanwezig maar valt pas op als de ontwikkeling stagneert [1]. Het Rett syndroom werd al in de zestiger jaren van de vorige eeuw door de Oostenrijkse kinderarts Andreas Rett beschreven, maar kreeg pas in 1983 na een publicatie van Hagberg et al. in de Angelsaksische literatuur meer bekendheid. In 1999 werd het oorzakelijke gen ontdekt en gepubliceerd door Huda Zoghbi en haar onderzoeksgroep in Houston.

Etiologie en prevalentie

De prevalentie van Rett syndroom (Oim 312750) is ongeveer 1 : 15000-20000 meisjes. Rett syndroom bij jongens is zeer zeldzaam. Rett syndroom is een klinische diagnose en kent een klassieke en een atypische variant. De klassieke variant wordt in ca 95% van de gevallen veroorzaakt door een mutatie van het MECP2 gen, gelokaliseerd op het X-chromosoom [4]. Bij de atypische variant van het Rett syndroom wordt in 75% van de gevallen een MECP2 mutatie gevonden. Ook bij deze vorm worden mutaties in FOXP1 of MECP2 gevonden. Daarnaast zijn er varianten beschreven met mutaties van het CDKL5, FOXP1 of MECP2 gen [2,3].

Diagnostiek

Hoewel er meerdere genen bekend zijn die betrokken zijn bij het Rett syndroom, is het nog altijd een klinische diagnose en blijven de criteria in ontwikkeling. Er zijn essentiële criteria, exclusie criteria en ondersteunende criteria. De criteria zoals opgesteld in 2010 zijn [4]:

Essentiële criteria:

- Gedeeltelijk of volledig verlies van doelgerichte handvaardigheden
- Gedeeltelijk of volledig verlies van gesproken taal
- Dyspraxie of niet meer kunnen lopen
- Stereotype handbewegingen zoals hand wringen, klappen en mond/handbewegingen

Exclusie criteria: om andere oorzaken uit te sluiten:

- Secundair hersenletsel
- Sterk afwijkende psychomotore ontwikkeling in de eerste 6 maanden van het leven

Ondersteunende criteria:

- Afwijkende ademhaling
- Bruxisme
- Verstoord slaappatroon
- Abnormale spiertonus
- Perifere vasomotore stoornis
- Scoliose of kyfose
- Groeivertraging
- Typische handen en voeten
- Ongepast lachen en schreeuwen
- Verminderde reactie op pijn
- "eye pointing"(praten met de ogen)

De diagnose klassiek Rett syndroom wordt gesteld als er een periode is van regressie gevolgd door herstel of stabilisatie en er wordt voldaan aan alle essentiële en exclusie criteria. De ondersteunende criteria zijn niet vereist maar vaak wel aanwezig. Er is sprake van een atypische variant van het Rett syndroom indien er sprake is van een periode met regressie gevolgd door herstel of stabilisatie en wordt voldaan aan minimaal twee essentiële criteria en minimaal vijf ondersteunende criteria. Er worden in de literatuur verschillende varianten van de atypische Rett beschreven. Zo is er een congenitale vorm, een vorm waarbij al vroeg epilepsie optreedt, ook wel Hanefeldt-variant genoemd, en een vorm waarbij de spraak behouden blijft. [4]

In 1999 werd ontdekt dat mutaties in het MECP2-gen aan de basis liggen van het Rett syndroom. MECP2 ligt op de lange arm van het X-chromosoom (Xq28) en bestaat uit 4 exonen: CDKL5, R294X, FOXP1, R306C. Het gen codeert voor het methyl-CpG-bindend proteïne 2 (MeCP2-eiwit), een DNA-bindend eiwit dat in alle lichaamscellen aanwezig is en in de hersenen in hoge concentraties voorkomt. Het eiwit reguleert expressie van bepaalde genen die van invloed zijn op het zenuwstelsel. Vermoedelijk zorgen mutaties van het MECP2-gen voor een instabiel eiwit, dat sneller degradeert en minder lang zijn werking kan uitoefenen. Dit leidt tot onvoldoende onderdrukking en vervolgens tot overexpressie van een aantal genen, wat een potentieel beschadigend effect heeft op het zich ontwikkelende centrale zenuwstelsel.

Bij meisjes met Rett syndroom zijn de hersenen het meest onderontwikkeld in verhouding tot de andere organen. In verhouding met hun lichaamslengte zijn hun hersenen geringer in omvang en gewicht.

Genotype-fenotype correlatie

Studies die de genotype-fenotype correlatie van het Rett syndroom hebben onderzocht, laten verschillende resultaten zien [5].

In een onderzoek van Huppke et al [6] worden enkele individuen met dezelfde pathogene variant van het Rett syndroom beschreven maar met verschillende fenotypes. Dit suggereert dat er meer factoren meespelen in het bepalen van het uiteindelijke fenotype dan het type genafwijking.

Een van deze factoren is het patroon van X-chromosoom inactivatie. Vrouwen die een pathogene variant hebben maar die een gunstige patroon van X-chromosoom inactivatie hebben, kunnen soms milde of geen symptomen hebben.

Weaving et al [7] beschreven dat het fenotype gedeeltelijk kan worden voorspeld door het type mutatie, de locatie hiervan en de aanwezigheid van skewed X-chromosoom inactivatie. Hierbij wordt het X-chromosoom niet random geïnactiveerd waardoor één X-chromosoom oververtegenwoordigd is. Leonard et al [8] beschreven dat het fenotype van patiënte met een bepaalde pathogene MECP2 variant, p.Arg133Cys, een minder ernstig beeld geeft dan het typische fenotype. Amir et al [9] beschreven een positieve correlatie tussen de pathogene varianten en ademhalingswijkingen. Zij beschreven dat scoliose meer voorkomt bij missense mutaties, een mutatie die ervoor zorgt dat er voor een ander aminozuur gecodeerd wordt. Geen van de varianten had een correlatie met de leeftijd van het optreden van klachten, mortaliteit en insulten.

Differentiaal diagnose

Differentiaal diagnostisch kan gedacht worden aan de volgende syndromen [10,11,12]:

Angelman syndroom. Het Angelman syndroom wordt gekarakteriseerd door een verstandelijke beperking, ataxie, houterig looppatroon en een typisch gedrag met veel lachbuien waardoor zij een vrolijke indruk maken. Ook komen microcephalie en epilepsie vaak voor. Bij het Angelman syndroom vindt in tegenstelling tot het Rett syndroom geen regressie van de ontwikkeling plaats.

Pathogene varianten in CDKL5: Het CDKL5 gen is ook gelokaliseerd op het X-chromosoom. Volgens sommige bronnen zorgt deze mutatie voor een variant van het Rett syndroom. Andere bronnen beschrijven dat deze variant voorkomt bij vrouwen die op jonge leeftijd ernstige epilepsie ontwikkelen en een ontwikkelingsachterstand hebben maar niet de overige symptomen van Rett vertonen. Mogelijk is deze variant dus een apart syndroom en geen variatie van het Rett syndroom.

Pathogene varianten in FOXP1: Mutaties in het FOXP1 gen zijn geassocieerd met het Rett syndroom. Echter bij verscheidene personen met mutaties in het FOXP1 gen zijn dezelfde faciale uiterlijkheden gevonden. Om deze reden zouden deze personen mogelijk het FOXP1 gen syndroom hebben in plaats van een variant van het Rett syndroom [13].

Klinische kenmerken

Beloop

Aanvankelijk werden door Hagberg et al [14] in het beloop van Rett syndroom 4 stadia I tm IV onderscheiden. Later werd het beloop onderverdeeld in een pre-regressie, regressie en postregressie fase, waarbij deze periodes corresponderen met stadium I, stadium II en stadium III+IV volgens de oorspronkelijke indeling [15,16].

Stadium I (pre-regressie) 6-18 maanden:

De pre-regressiefase begint eerder dan aanvankelijk werd gedacht. De eerste 6 tot 18 maanden lijken soms normaal te verlopen, echter, retrospectief blijkt er soms sprake van milde motorische vertraging (vertraagde hoofdbalans bij 16%, later rollen bij 32%) en specifieke afwijkingen in spontane motoriek ('general movements'). De schedelgroei vertraagd, er is sprake van vermindering van oogcontact, minder interesse in speelgoed en een milde motorische ontwikkelingsvertraging (zonder regressie). Motorische mijlpalen worden later bereikt. Handenwringende bewegingen kunnen al subtiel aanwezig zijn. Zeer jonge kinderen met Rett huilen meestal weinig en slapen veel ('rustige kinderen'). Uit polysomnografie studies blijkt dat er sprake is van een vertraagde ontwikkeling van het dag-nachtritme [16,17].

Stadium II (regressie) 1-4 jaar:

De regressiefase kan enkele maanden duren en plotseling of juist geleidelijk beginnen. Kinderen verliezen sociale interactie en communicatie. Er zijn veelal autistische kenmerken en het kind vertoont gedragsproblemen. Motorisch kan er vertraging optreden (gaan zitten verloopt vertraagd in 41% van de gevallen, kruipen gebeurt helemaal niet in 55% van de gevallen, en van de kinderen die wel gaan kruipen gebeurt dit bij 64% vertraagd, lopen verloopt vertraagd bij 85%)[17]. Ook de spraak-taalontwikkeling is vertraagden meestal verliezen kinderen de eerder geleerde woordjes. Het doelmatig gebruik van de handen verdwijnt en typisch pathognomonisch handenwringende bewegingen komen daarvoor in de plaats. Opmerkelijk is dat deze wringende bewegingen verdwijnen tijdens de slaap. Hypertonie kan optreden, beginnend vanaf de onderste extremiteiten, wat het lopen instabiel maakt. Vaak zijn er standafwijkingen van de voeten (valgus- of varusstand). De schedelgroei verloopt vertraagd en in dit stadium kunnen ademhalingsproblemen voorkomen. Regressie op jongere leeftijd blijkt geassocieerd met een slechtere prognose [16].

Stadium III +IV (post-regressie fase) > 4 jaar:

Stadium III is de plateau fase en stadium IV de late motorisch achteruitgang. Samen vormen zij de post-regressiefase.

Stadium III: het pseudo-stationaire stadium

Dit stadium begint als de regressie is gestopt, vaak is er langzame progressie. De intellectuele vermogens zijn ernstig aangedaan. Soms is er sprake van verbetering van gedrag met minder irritabiliteit en minder autistische kenmerken. De alertheid neemt toe en

er kan verbetering zijn in de communicatieve mogelijkheden. Ademhalingsproblemen en slaapproblemen komen meer op de voorgrond te staan.

Stadium IV: het late regressiestadium

In veel gevallen is er na jaren sprake van verminderde mobiliteit door scoliose, spierzwakte, rigiditeit en spasticiteit. Meisjes die voorheen konden lopen verliezen deze vaardigheid alsnog. In dit stadium wordt meestal geen verslechtering van cognitie en communicatiemogelijkheden gezien, wel is er soms een afname van de repetitieve handbewegingen en een verbetering van controle over oogbewegingen. Epilepsie wordt soms minder in ernst en aanvalsfrequentie.

Recente literatuur bevestigt dat de regressie gevolgd wordt door een periode van stabiliteit wat betreft gezondheidsproblemen. Er zijn wel aanwijzingen dat de stemming bij ouder wordende Rett patiënten een punt van aandacht is. Er worden meer depressieve symptomen gezien echter moet hierna nog verder onderzoek plaatsvinden [18].

Levensverwachting

De gemiddelde levensverwachting voor mensen met Rett syndroom ligt tussen 40 en 60 jaar [19]. Echter door de verbeterde medische zorg zijn er aanwijzingen dat de gemiddelde levensverwachting tegenwoordig hoger ligt [20]. Veel voorkomende doodsoorzaken zijn respiratoire problematiek (decompensatie, aspiratie pneumonie), cardiale problematiek (QT tijd verlenging) of overlijden gerelateerd aan epilepsie (SUDEP, status epilepticus).

Gezondheidsproblemen

Groei en nutritie

Nutritionele problemen treden voornamelijk op als gevolg van kauw- en slikproblemen en motiliteitsstoornissen in de gastro-intestinale tractus. Uit een studie met 27 meisjes met Rett syndroom (2.6 – 21.8 jr), blijkt dat het voor 81% onmogelijk is om vaste voedingsmiddelen in te nemen. Er is sprake van een lengte-voor-leeftijd deficit ($< -2SDS$) in 48.1% van de meisjes (vnl in verder gevorderd stadium van Rett) en 37% ondergewicht ($< -2SDS$) maar ook 7% overgewicht [21]. Het mechanisme van groeistoornissen bij Rett syndroom is niet geheel duidelijk en wordt waarschijnlijk door multipole factoren bepaald. Zo zou een kleine lengte inherent zijn aan het ziektebeeld en nutritionele oorzaken kunnen een aanvullende rol spelen.

Gastro-intestinale problemen

Verscheidene gastro-intestinale problemen komen voor, waaronder voedsel weigering, moeite met kauwen, slikken, verslikken, teruggeven van voeding door de neus. Dit kan (gedeeltelijk) verklaard worden door ademhalingsproblemen (zie verder). Uit studies met videofluoroscopie [22] blijkt dat oropharyngeale dysfunctie (slechte motiliteit van de tong, slechte klaring van de oropharynx van vaste stoffen en vloeistoffen tijdens het slikken) voorkomt bij 100%. Tevens worden er afwijkingen beschreven in de motiliteit van de slokdarm (afwezigheid van primaire en secundaire golven, vertraagde lediging, atonie, spasmen, aanwezigheid van tertiaire golven, reflux) en de maag (verminderde peristaltiek, atonie) beschreven. Kanttekening hierbij is dat de onderzochte meisjes klachten hadden. Obstipatie is beschreven bij 74% van 27 meisjes met Rett syndroom (obv vragenlijsten ouders) [21]. Er lijkt geen relatie met vezelinname te zijn. Obstipatie bij Rett syndroom zou het gevolg zijn van motiliteitsstoornissen die intrinsiek zijn aan Rett syndroom, waarschijnlijk in combinatie met andere risicofactoren die beschreven zijn bij mensen met een verstandelijke beperking (als onvoldoende vocht- en vezelinname, onvoldoende lichaamsbeweging, gebruik van anti-epileptica).

Scoliose

Scoliose is een veelvoorkomend probleem bij Rett syndroom. Uit een recente studie bij 242

personen met het Rett syndroom [20] bleek bij 75% sprake van scoliose (op de leeftijd van 13 jaar), de gemiddelde leeftijd voor ontwikkeling van scoliose is 9.8 jaar. Voor deze studie is gebruik gemaakt van vragenlijsten voor ouders en artsen [23]. Scoliose ontwikkelt zich vroeger bij vroege vermindering van mobiliteit (voor de leeftijd van 10 maanden), of bij kinderen die nooit leren lopen. Van de meest voorkomende MECP2 mutaties is R294X het minst geassocieerd met scoliose. Scoliose is neurogeen van oorsprong en ontstaat meestal vroeg in de ontwikkeling bij Rett syndroom. Progressie van scoliose stopt niet altijd na het bereiken van de eindlengte. Recent is een artikel gepubliceerd waarin richtlijnen voor een levenslange opvolging van scoliose bij Rett syndroom beschreven zijn [24]. In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan voor klinische opvolging (6-maandelijks) en radiologische opvolging (vanaf 25 graden 6-maandelijks zolang de patiënt groeit, nadien jaarlijks totdat er geen progressie meer is). Patiënten met Rett syndroom en scoliose dienen te worden verwezen naar een orthopedisch chirurg. Er zijn aanwijzingen dat een chirurgische behandeling van ernstige, vroeg optredende (<8jr) scoliose een positief effect heeft op de sterfte. Er lijkt met name voordeel te zijn voor longontwikkeling en er treden minder luchtweginfecties op [25].

Epilepsie

Epilepsie komt voor bij 80% van de meisjes met het Rett syndroom. De aanwezigheid en de ernst van de epilepsie bij Rett zijn geassocieerd met lage BMI, vroege ontwikkelingsproblematiek, slechtere mobiliteit en een ernstiger klinisch beeld. Recent is een groep beschreven van 165 patiënten met Rett syndroom [26], bij wie video/EEG monitoring en moleculaire analyse van MECP2 (CDKL5, FOXP1) plaatsvond om de aard van de epilepsie, alsmede genotype/fenotype relaties in kaart te brengen. Een overzicht van de meest voorkomende vormen van epilepsie is weergegeven in figuur 2. Epilepsie blijkt een milder verloop te kennen bij de zogenaamde preserved speech variant (Zapella variant – i.e. variant waarbij de spraak behouden blijft). Mutatie in het CDKL5 blijkt geassocieerd met atypische Rett syndroom met early-onset epileptische aanvallen (Hanefeldt variant), bij dit genotype komen myoclonie aanvallen en spasmen vaker voor bij het debuten van de epilepsie. Mediane leeftijd voor start van epilepsie bij Rett syndroom is 4 jaar (bij Hanefeld variant treedt epilepsie meestal op voor het eerste levensjaar), slechts bij een klein percentage trad epilepsie pas op na het 10e levensjaar. Over het algemeen kent de epilepsie dan een milder verloop. Patiënten werden verdeeld in 3 groepen: geen epilepsie (21.1%), drug-responsive epilepsie (49.1%), therapieresistente epilepsie (29.7%). Belangrijkste voorspellers voor therapieresistente epilepsie blijken: debuten van epilepsie op jongere leeftijd en een hogere aanvalsfrequentie in de beginperiode. Er is geen significante correlatie tussen aanwezigheid van epilepsie en microcephalie en geen verschil in het aanvalstype (gegeneraliseerd vs. partieel) van de epilepsie bij verschillende genotypes. Status epilepticus was beschreven bij 11 van deze patiënten.

Respiratoir

Bij patiënten met Rett syndroom komt een abnormale onregelmatige ademhaling voor, die wordt toegeschreven aan een disfunctionerende hersenstam [27]. De abnormale ademhaling wordt alleen gezien als de patiënt wakker is. In jongere meisjes worden vooral afwisselend hyperventileren en ademstops gezien, gepaard met hypoxie en een lage concentratie koolstofdioxide in de uitgeademde lucht. In oudere patiënten staan de ademstops op de voorgrond en zijn bloedgassen vaak normaal. Naast deze abnormale ademritmes werden ook diep ademhalen, snel en oppervlakkig ademhalen, tachypnoe, verlengde inspiratie en Valsalva manoeuvres gezien. De problemen gedurende het beëindigen van de inspiratie wijzen op een disfunctioneren van de modulerende serotoninerge neuronen in de hersenstam [27]. Onrijpe neuronen kunnen abnormale spontane hersenstam activatie (Abnormal Spontaneous Brainstem Activation, ASBA) veroorzaken, met autonome disregulatie als gevolg. Smeets et al [28] behandelden een meisje met Rett syndroom en ernstige hypocapnie geassocieerd met niet-epileptische insulden en spier-activiteit en Valsalva-type ademhaling, met pipamperon en nachtelijke inhalatie van een gasmengsel met

zuurstof en koolstofdioxide. De slaap verbeterde en de abnormale ademhaling deed zich minder intens en frequent voor. Het mechanisme van het effect van pipamperon op de ademhaling is onbekend.

Studies in muismodellen met MECP2-mutaties laten defecten zien in specifieke neurotransmitters, zoals brain-derived neurotrophic factor (BDNF) en gamma-aminoboterzuur

(GABA) [29]. Deze inzichten kunnen potentiële therapeutische mogelijkheden opleveren voor ademhalingsstoornissen bij Rett-syndroom.

Cardiaal en vasculair

Uit een studie van Sekul et al [30] naar electrocardiographische bevindingen bij meisjes met het Rett syndroom blijkt dat zij significant langere QT-intervallen hadden en meer afwijkende T-toppen dan hun leeftijds-gekoppelde controlegroep. Deze afwijkingen kwamen vaker voor bij verder gevorderde stadia van Rett. In stadium III van de ziekte had meer dan 25% een verlengd QT-interval op het ECG. Deze bevindingen suggereren een cardiale oorzaak voor plotseling onverwacht overlijden bij Rett syndroom.

Ten gevolge van autonome disregulatie hebben patiënten een verminderde variabiliteit van de hartfrequentie [31].

Glaze et al [31] adviseren controle middels een ECG, maar op basis van de huidige onderzoeksgegevens zijn nog geen specifieke richtlijnen te geven over welke patiënten met Rett hiervoor in aanmerking komen en hoe frequent controle plaats dient te vinden.

Daarnaast is voorzichtigheid geboden met medicijnen die QT-tijd verlenging kunnen geven. Bij sommige patiënten zijn bètablokkers geïndiceerd om het hartritme onder controle te houden.

Doorgaans is er sprake van vascularisatie stoornissen van de onderste extremiteiten, met hypotrofie en blauwe, koude voeten.

Motoriek

Disfunctie van de substantia nigra-dopaminerge neuronen veroorzaakt dystonie en hypertonie door invloed op de motorische gebieden, waardoor functieverlies van de handen ontstaat en de voor Rett syndroom kenmerkende handbewegingen. In het laatste stadium worden deze bewegingen simpeler en minder intens [15]. De hypertonie kan ook spasticiteit en contracturen tot gevolg hebben. Deze dienen op tijd onderkend en zo nodig behandeld te worden.

Afwijkingen in mond- en keelholte

Uit een recente review blijkt dat diverse orale afwijkingen geassocieerd worden met Rett syndroom. Voorbeelden hiervan zijn een geringe kaakontwikkeling, extra of juist ontbrekende tanden, een irregulair gebit, een hoog palatum, gingivitis. De meest voorkomende afwijking is bruxisme, met vaak als gevolg slijtage van de tanden. Over de behandeling hiervan bestaat geen consensus. Vaak worden splints gebruikt, soms in combinatie met acupunctuur, om slijtage van de tanden tegen te gaan en een overbeet te voorkomen, met beperkt succes. Tegenstanders van een splint wijzen op de vaak jonge leeftijd van de patiënt met een zich nog ontwikkelend gebit en de excessieve hand-mond gewoonten die met een splint verstoord zouden worden [32].

Sommige orale bevindingen bij Rett syndroom, zoals xerostomie, gingivitis en stomatitis, zijn het gevolg van medicatie, denk aan anti-epileptica of anxiolytica/sedativa. Andere bevindingen zijn het gevolg van externe factoren, zoals de vingers in de mond doen, vallen of slechte omstandigheden om goede hygiëne toe te passen [32].

Zintuigen

Over visus en gehoor bij mensen met Rett syndroom is zeer weinig bekend. Nystagmus en strabismus worden beiden geassocieerd met Rett syndroom, maar exacte gegevens ontbreken. Of er vaker sprake is van verminderde visus is onbekend, ook de prevalentie van gehoorverlies is niet onderzocht [19].

Meisjes met Rett maken vaak een bijzonder oogcontact. Dit wordt soms geïnterpreteerd als een vorm van communicatie.

Er zijn diverse beschrijvingen van een hoge pijngrens bij patiënten met Rett syndroom [19].

Slaapproblemen

Young et al [33] vonden slaapproblemen in meer dan 80% van hun populatie Rett syndroom patiënten. Zij hebben 237 patiënten benaderd en met een tussenperiode van twee jaar drie maal een vragenlijst gestuurd. In totaal is 561 keer een respons geweest. De meest gerapporteerde slaapproblemen zijn nachtelijk lachen (58.9%) en bruxisme (55.0), gevolgd door gillen (35.6%) en nachtelijke insulten (26.2%). Minder frequent werden genoemd nachtmerries (17.8%), praten in de slaap (17.8%) en slaapwandelen (4.3%). Er werd enig verband gevonden met de leeftijd. Zo nam de prevalentie van nachtelijk lachen af met de leeftijd, en namen nachtelijke insulten en slapen overdag toe met de leeftijd. Young et al hebben ook gekeken naar de relatie tussen genotype en fenotype. De meeste slaapproblemen komen voor bij patiënten met een grote deletie van het MECP2 gen en bij die patiënten met een p.R294X of p.R306C mutatie. Patiënten met Rett hebben met het ouder worden niet dezelfde mate van afname van de totale slaaptijd, zoals dat in controle groepen voorkomt. Dit immature slaappatroon wordt toegeschreven aan verminderde hersenontwikkeling [34].

Gedrag

Rett syndroom was in de DSM-IV geclassificeerd als een autisme spectrum stoornis. Sinds de genetische basis van Rett bekend is, staat deze onderverdeling ter discussie.

De DSM V stelt dat bij Rett syndroom in de regressieve fase er sprake kan zijn van een verstoring van de sociale interactie (meestal tussen 1 en 4 jaar) een aanzienlijk deel van de meisjes met Rett kan dus een klinisch beeld vertonen van een autisme spectrum stoornis (ASS). Na verloop van de tijd verbeteren de sociaal-communicatieve vaardigheden en vormen de autistische kenmerken niet langer een aanleiding voor zorg. Daarom moet de classificatie ASS alleen overwogen worden als aan alle criteria is voldaan [35].

Follow-up schema medische begeleiding [19]

Leeftijd	6 - 18 maanden (stagnatie)	1 - 4 jaar (snelle regressie)	4 - 10 jaar (stabilisatie)	>20 jaar (late motorische achteruitgang)
Groei en voeding	X	X	X	X
Gastro-intestinaal		X	X	X
Epilepsie		P	P	P
Cardiovasculair		X	X	X
Ademhaling		p ¹	P	P
Bewegingsapp.	X	X	X	X
Tandheelkundig		X	X	X
KNO/Visus		P	P	P

X = specifieke aandacht vereist

P = bij problemen

1= ECG elke 2 jaar

Referenties

[1] Schieving, JH (2008). Het syndroom van Rett. Geraadpleegd op 4 mei 2016, van <http://www.kinderneurologie.eu/ziektebeelden/syndromen/rett.php>

[2] Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden

Rett syndroom, 6 juni 2016

Presentatie: Anneke Nijenhuis, Roy Banninkg, Anne Goverde, Manon Rotink

Samenvatting: Anneke Nijenhuis, Roy Bannink, Manon Rotink

Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6(5):293-7.

[3] Rettsyndroom (2014). In: W. Braam (Ed). *Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking* (pp: 497-505). Houten: Prelum

[4] Neul J. L., Kaufmann W., Glaze D. G., Christodoulou J., Clarke A. J., Bahi-Buisson N. et al. (2010) Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Annals of Neurology* 68, 944–50

[5] Christodoulou J, Ho G. MECP2-Related Disorders. 2001 Oct 3 [Updated 2012 Jun 28]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016

[6] Huppke P, Laccone F, Krämer N, Engel W, Hanefeld F.(2010) Rett syndrome: analysis of MECP2 and clinical characterization of 31 patients. *Hum Mol Genet.* 2000 May 22;9(9):1369-75

[7] Weaving LS, Williamson SL, Bennetts B, Davis M, Ellaway CJ, Leonard H, Thong - MK, Delatycki M, Thompson EM, Laing N, Christodoulou J. Effects of MECP2 mutation type, location and X-inactivation in modulating Rett syndrome phenotype. *Am J Med Genet A.*2003;118A:103–14

[8] Leonard H, Colvin L, Christodoulou J, Schiavello T, Williamson S, Davis M, Ravine D, Fyfe S, de Klerk N, Matsuishi T, Kondo I, Clarke A, Hackwell S, Yamashita Y. Patients with the R133C mutation: is their phenotype different from patients with Rett syndrome with other mutations? *J Med Genet.* 2003;40:e52

[9] Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, Malicki DM, Tran CQ, Dahle EJ, Philippi A, Timar L, Percy AK, Motil KJ, Lichtarge O, Smith EO, Glaze DG, Zoghbi HY. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol.*2000;47:670–

[10] Archer HL, Whatley SD, Evans JC, Ravine D, Huppke P, Kerr A, Bunyan D, Kerr B, Sweeney E, Davies SJ, Reardon W, Horn J, MacDermot KD, Smith RA, Magee A, Donaldson A, Crow Y, Hermon G, Miedzybrodzka Z, Cooper DN, Lazarou L, Butler R, Sampson J, Pilz DT, Laccone F, Clarke AJ. Gross rearrangements of the MECP2 gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients. *J Med Genet.* 2006;43:451–6.

[11] Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, Milh M, Boddaert N, Girard B, Cances C, Ville D, Afenjar A, Rio M, Héron D, N'guyen Morel MA, Arzimanoglou A, Philippe C, Jonveaux P, Chelly J. Bienvenu2008T Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain* 1312647–61

[12] Fehr S, Wilson M, Downs J, Williams S, Murgia A, Sartori S, Vecchi M, Ho G, Polli R, Psoni S, Bao X, de Klerk N, Leonard H, Christodoulou J. The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:266–73

[13] Kortüm F, Das S, Flindt M, Morris-Rosendahl DJ, Stefanova I, Goldstein A, Horn D, Klopocki E, Kluger G, Martin P, Rauch A, Roumer A, Saitta S, Walsh LE, Wiczorek D, Uyanik G, Kutsche K, Dobyns WB. The core FOXP1 syndrome phenotype consists of postnatal microcephaly, severe mental retardation, absent language, dyskinesia, and corpus callosum hypogenesis. *J Med Genet.* 2011;48:396–406

[14] Hagberg B, Witt-Engerström I. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet Suppl.* 1986;1(47-59).

[15] Kerr A, Witt-Engerström I. The clinical background. In: Kerr A, Witt-Engerström I, eds. *Rett disorder and the developing brain* 2001:1-26.

[16] Hagberg B. et al. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2002; 8, 61–5

[17] Nomura Y, Segawa M. Natural history of Rett syndrome. *J Child Neurol.* 2005;20(9):764-8.

[18] Cianfaglione, R. Clarke, A. Kerr, M. et al. Ageing in Rett syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research.* 2016; 60, 182-190

Rett syndroom, 6 juni 2016

Presentatie: Anneke Nijenhuis, Roy Banninkg, Anne Goverde, Manon Rotink

Samenvatting: Anneke Nijenhuis, Roy Bannink, Manon Rotink

- [19] NVAVG. Medische begeleiding van kinderen en volwassenen met Rett syndroom. www.nvavgnl.nl. 2009.
- [20] Freilinger M, Bebbington A, Lanator I, De Klerk N, Dunkler D, Seidl R, et al. Survival with Rett syndrome: comparing Rett's original sample with data from the Australian Rett Syndrome Database. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(10):962-5.
- [21] Schwartzman F, Vítolo M, Schwartzman J, Morais M. Eating practices, nutritional status and constipation in patients with Rett syndrome. *Arq Gastroenterol*. 2008;45(4):284-9.
- [22] Motil K, Schultz R, Browning K, Trautwein L, Glaze D. Oropharyngeal dysfunction and gastroesophageal dysmotility are present in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29(1):31-7.
- [23] Ager S, Fyfe S, Christodoulou J, Jacoby P, Schmitt L, Leonard H. Predictors of scoliosis in Rett syndrome. *J Child Neurol*. 2006;21(9):809-13.
- [24] Downs J, Bergman A, Carter P, Anderson A, Palmer G, Roye D, et al. Guidelines for management of scoliosis in Rett syndrome patients based on expert consensus and clinical evidence. *Spine*. 2009;34(17):607-17.
- [25] Surgical fusion of early onset severe scoliosis increases survival in Rett syndrome: a cohort study. Jenny Downs, et al. *Developmental medicine & child neurology*. 2015
- [26] Pintaudi M, Calevo M, Vignoli A, Parodi E, Aiello F, Baglietto M, et al. Epilepsy in Rett syndrome: clinical and genetic features. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):296-300.
- [27] Kerr A, Julu P. Recent insights into hyperventilation from the study of Rett syndrome. *Arch Dis Child* 1999;80:384-7.
- [28] Smeets E, Julu P, van Waardenburg D, Engerström I, Hansen S, Apartopoulos F, et al. Management of a severe forceful breather with Rett syndrome using carbogen. *Brain Dev*. 2006;28(10):625-32.
- [29] Ogier M, Katz D. Breathing dysfunction in Rett syndrome: understanding epigenetic regulation of the respiratory network. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;164(1-2):55-63.
- [30] Sekul E, Moak J, Schultz R, Glaze D, Dunn J, Percy A. Electrocardiographic findings in Rett syndrome: an explanation for sudden death? *J Pediatr*. 1994;125(1):80-2.
- [31] Glaze D. Neurophysiology of Rett syndrome. *J Child Neurol*. 2005;20(9):740-6.
- [32] Fuertes-González M, Silvestre F, Almerich-Silla J. Oral findings in Rett syndrome: a systematic review of the dental literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(1):37-41.
- [33] Young D, Nagarajan L, de Klerk N, Jacoby P, Ellaway C, Leonard H. Sleep problems in Rett syndrome. *Brain Dev*. 2007;29(10):609-16.
- [34] Ellaway C, Peat J, Leonard H, Christodoulou J. Sleep dysfunction in Rett syndrome: lack of age related decrease in sleep duration. *Brain Dev*. 2001;Suppl 1:101-3.
- [35] DSM V