

Rett syndroom

Arts VG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Samenvatting n.a.v. referaat 18-03-2024

Amy Rutgerink (AIOS AVG)

Meltem Yildirim (ANIOS klinische genetica)

Shanthi Nijs (AIOS AVG)

Musleh Alzahrani (AIOS AVG)

Introductie

Rett syndroom werd voor het eerst beschreven door Dr. Andreas Rett in 1966, in zijn publicatie "*Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie im Kindesalter*". De definitieve beschrijving van het syndroom werd echter pas in 1983 gepubliceerd door Hagberg et al¹. Rett syndroom is een zeldzame neurologische ontwikkelingsstoornis die voornamelijk meisjes treft. Het syndroom kenmerkt zich door een periode van normale ontwikkeling die gevolgd wordt door een stagnatie rond de leeftijd van 6-18 maanden en vervolgens een periode van regressie in motorische en cognitieve vaardigheden².

Er zijn twee hoofdvormen van het Rett syndroom: **typisch (klassiek)** en **atypisch**. Beide vormen vertonen een regressie van eerder verworven vaardigheden, gevolgd door een fase van herstel of stabilisatie. De diagnose wordt gesteld op basis van klinische criteria die per type kunnen variëren.

Klinische Criteria voor Diagnose

De diagnose van Rett syndroom wordt gesteld aan de hand van specifieke criteria, zoals beschreven in de "Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan"³. Er zijn hoofd- en exclusiecriteria voor de typische vorm en ondersteunende criteria voor de atypische vorm van het Rett Syndroom:

Typisch Rett syndroom. Er moet sprake zijn van:

- een periode van regressie gevolgd door herstel of stabilisatie
- aanwezigheid van alle 4 hoofdcriteria en afwezigheid van alle exclusiecriteria
- Ondersteunende criteria zijn niet noodzakelijk voor de diagnose, maar vaak wel aanwezig bij klassiek Rett syndroom

A-typisch Rett syndroom. Er moet sprake zijn van:

- een periode van regressie gevolgd door herstel of stabilisatie
- aanwezigheid van tenminste 2 van de 4 hoofdcriteria en
- minstens 5 ondersteunende criteria

Hoofdcriteria:

- (gedeeltelijk) verlies van aangeleerde doelmatige handbewegingen
- gedeeltelijk verlies van aangeleerde spraak
- loopstoornissen: verzwakt (dyspraxie) of onvermogen
- stereotype handbewegingen, zoals wrijven en knijpen, klappen en tikken, naar de mond toebrengen

Ondersteunende criteria:

- ademhalingsstoornissen
- bruxisme (tandenknarsen)
- gestoord slaappatroon
- abnormale spierspanning
- perifere vasomotorische stoornissen
- scoliose en kyfose
- groeiachterstand
- kleine koude handen en voeten
- nachtelijk huilen en lachen
- verminderde reactie op pijn
- interactief communicatief gedrag uitsluitend via oogcontact

Exclusiecriteria:

- hersenschade als gevolg van trauma (voor of na geboorte), stofwisselingsstoornis of een ernstige infectie
- ernstig afwijkende psychomotore ontwikkeling voor de leeftijd van 6 maanden

Incidentie en Etiologie

Het Rett syndroom komt voor bij ongeveer 1 op de 10.000 tot 23.000 meisjes en is uiterst zeldzaam bij jongens⁴. In Nederland worden jaarlijks 8-10 nieuwe gevallen gediagnosticeerd⁵.

Het syndroom wordt in 88% van de gevallen veroorzaakt door een mutatie of deletie in het **MECP2-gen** op het X-chromosoom, dat codeert voor het eiwit Methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2).

MECP2 ligt op de lange arm van het X-chromosoom (Xq28) en bestaat uit de volgende exonen: CDKL5, R294X, R306C. Het gen codeert voor het methylCpG-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 ^{6, 7, 8}.

Er is een duidelijk verband tussen de mutatie in het MECP2-gen en de klinische presentatie van Rett syndroom. Dit betekent dat de genotypen vaak voorspellend kunnen zijn voor het fenotype van het syndroom, hoewel er variaties kunnen optreden afhankelijk van de aard van de mutatie.

Overervingspatroon

Rett syndroom volgt een **X-gebonden dominante overerving**. Vanwege dit overervingspatroon is het beeld bij jongens met een gemuteerd MECP2-gen vaak ernstiger met een lethale encefalopathie. In de meeste gevallen is de mutatie **de novo**, wat betekent dat de afwijking niet erfelijk is, maar spontaan ontstaat bij de ontwikkeling van de eicel of zaadcel.

Diagnostiek

De diagnose van Rett syndroom is gebaseerd op een combinatie van klinische bevindingen en genetisch onderzoek. Het **MECP2-gen** kan worden onderzocht via Sanger sequencing of **Whole Exome Sequencing (WES)**, dat ook wordt ingezet bij patiënten met een verstandelijke beperking, bewegingsstoornissen of epilepsie.

Er bestaan verschillende scorelijsten en schalen voor het beoordelen van de ernst en/of het monitoren van de symptomen bij het Rett syndroom. Er zijn score-lijsten die breed kijken naar het functioneren op verschillende gebieden (**Rett Assessment Rating Scale**), maar ook scorelijsten die specifiek kijken naar bijvoorbeeld de motorische vaardigheden (**Rett Syndrome Gross Motor Scale**; nederlandse versie beschikbaar) of het gedrag (**Rett Syndrome Behaviour Questionnaire**).^{9,10,11,12}

Differentiële Diagnose

Het Rett syndroom wordt vaak verward met andere genetische aandoeningen die vergelijkbare symptomen vertonen, zoals **Cornelia de Lange syndroom** en **Angelman syndroom**. Beide aandoeningen delen kenmerken zoals verstandelijke beperking, spraakgebrek en groeiachterstand, maar de klinische presentatie verschilt. Bij Rett syndroom is er bijvoorbeeld een verlies van handbewegingen en een afwijkend looppatroon, terwijl Cornelia de Lange syndroom wordt gekarakteriseerd door synophrys en afwijkingen aan de ledematen.

Levensverwachting en Beloop

De levensverwachting bij patiënten met Rett syndroom vertoont een aanzienlijke variatie. Ongeveer 78% van de patiënten bereikt de 20-jarige leeftijd, en 60% bereikt de 37 jaar. Veel voorkomende oorzaken van vroegtijdig overlijden zijn respiratoire complicaties, cardiale problemen en epilepsie.

De ziekte verloopt in vier stadia:

1. **Stadium 1 (Pre-regressie):** Vertraging in de ontwikkeling, met een verminderde motoriek en communicatie.
2. **Stadium 2 (Regressie):** Verlies van eerder verworven vaardigheden, zoals spraak en motoriek.
3. **Stadium 3 (Post-regressie):** Stabilisatie van de ziekte, met enige verbetering in motoriek en communicatie.
4. **Stadium 4 (Late regressie):** Verdere motorische achteruitgang, maar met behoud van cognitieve vaardigheden⁹.

Communicatie

Door het verlies van spraakvaardigheden is communicatie een belangrijk aandachtspunt in de zorg voor patiënten met Rett syndroom. Studies tonen aan dat veel patiënten gebruik maken van ondersteunde communicatievormen (OC) zoals oogbewegingen en lichaamstaal. Positieve effecten van het aanleren van OC werden aangetoond in zowel kinderen als volwassenen¹⁴.

Oogbewegingen werden meer gebruikt dan lichaamshoudingen en dit was gerelateerd aan leeftijd, mutatie type en grove motoriek mogelijkheden¹⁵.

Volgens recente observaties is de aanname dat alle mensen met rettsyndroom ernstig verstandelijk beperkt zijn niet correct. Met behulp van ooggestuurde spraakcomputers worden kinderen geïdentificeerd die een hoger cognitief vermogen hebben dan eerder gedacht¹⁶.

Behandeling en Therapieën

Er zijn geen genezende behandelingen voor Rett syndroom, maar er worden verschillende therapeutische benaderingen onderzocht:

- **Gentherapie:** Er wordt onderzoek gedaan naar gentherapieën die gericht zijn op het herstellen van de functie van het MECP2-gen, met veelbelovende resultaten in muismodellen¹⁷.
- **Trofinetide:** Een medicijn dat synaptische plasticiteit bevordert en ontstekingen in de hersenen vermindert. Het is goedgekeurd door de FDA en heeft veelbelovende resultaten getoond in klinische studies¹⁸.

Gezondheidsproblemen

Patiënten met Rett syndroom kunnen verschillende gezondheidsproblemen ervaren, zoals epilepsie, groeiachterstand, spastische spiertonus, scoliose, en gastro-intestinale problemen zoals obstipatie en reflux.

Healthwatch:

Healthwatch bij Rett syndroom				
	6-18 maanden (stagnatie)	1- 4 jaar (snelle regressie)	4-10 jaar (stabilisatie)	20 jaar en ouder (late motorische achteruitgang)
Groei en voeding	X	X	X	X
Gastro-intestinaal		X	X	X
Cardio-vasculair		X ¹	X	X
Ademhaling		P	P	P
Epilepsie		P	P	P
Bewegingsapparaat (scoliose, spasmen)	X	X	X	X
Tandheelkundig		X	X	X
KNO		P	P	P
Visus		P	P	P

X = specifieke aandacht vereist
P = bij problemen
1 = ECG elke 2 jaar: extra aandacht i.v.m. risico op **LQTS**

Conclusie

Rett syndroom is een ernstige en zeldzame neurologische ontwikkelingsstoornis die de levenskwaliteit van patiënten aanzienlijk beïnvloedt. De vooruitzichten zijn afhankelijk van het type mutatie, de ernst van de symptomen en de tijdige toepassing van ondersteunende zorg. Onderzoek naar gentherapie en andere behandelingsopties biedt echter hoop voor de toekomst van de behandeling van deze aandoening.

Expertisecentrum

Het Rett Expertisecentrum Maastricht is uniek in Nederland en heeft als doel het verbeteren van de kwaliteit van leven voor kinderen en volwassenen met het Rett syndroom. Het Expertisecentrum werkt vanuit het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC).

Daarnaast bestaat er **De Nederlandse Rett Syndroom Vereniging**. Deze vereniging vertegenwoordigt alle personen met Rett syndroom in Nederland. Meer informatie is te vinden op de website: [Home | Nederlandse Rett syndroom vereniging](#).

Bronnen

1. Hagberg, B., Aicardi, J., Dias, K. & Ramos, O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann. Neurol.* 14, 471–479 (1983).

2. Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan:
<https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/4/1/e000717>

The initial clinical description of 35 cases of Rett syndrome in the English-speaking literature

3. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, Leonard H, Bailey ME, Schanen NC, Zappella M, Renieri A, Huppke P, Percy AK; RettSearch Consortium. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol.* 2010 Dec;68(6):944-50. doi: 10.1002/ana.22124. PMID: 21154482; PMCID: PMC3058521.

4. Gene Reviews MECP2 related diseasesMECP2 Disorders - GeneReviews® - NCBI Bookshelf (nih.gov)

5. Rettsyndroom (2023). In. W. Braam (Ed). Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking (2^e editie) (pp: 549-559). Prelum Uitgevers.

6. Leonard H, Cobb S, Downs J. Clinical and biological progress over 50 years in Rett syndrome. *Nat Rev Neurol.* 2017 Jan;13(1):37-51.

7. Amir, R. E. et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat. Genet.* 23, 185–188 (1999). This study established that Rett syndrome is a genetic disorder caused by mutations in the MECP2 gen.

8. Schanen, C. & Francke, Clinician's guide to genes associated with Rett-like phenotypes- Investigation of a Danish cohort and review of the literature (2019). Schonewolf-Greulich et al

9. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol.* 1983 Oct;14(4):471-9. doi: 10.1002/ana.410140412. PMID: 6638958.

10. Borst H, et al. The Rett Syndrome Gross Motor Scale - Dutch Version (RSGMS-NL) Can Reliably Assess Gross Motor Skills in Dutch Individuals with Rett Syndrome. *Dev Neurorehabil.* 2022. PMID: 34346837

11. Percy AK, Neul JL, Benke TA, Marsh ED, Glaze DG. A review of the Rett Syndrome Behaviour Questionnaire and its utilization in the assessment of symptoms associated with Rett syndrome. *Front Pediatr.* 2023 Jul 28;11:1229553. doi: 10.3389/fped.2023.1229553. eCollection 2023.PMID: 37635789

12. Lotan M, Downs J, Stahlhut M, Romano A. Evaluation Tools Developed for Rett Syndrome. *Diagnostics (Basel).* 2023 May 11;13(10):1708. doi: 10.3390/diagnostics13101708.PMID: 37238191

13. Romero-Galisteo RP, et al. Outcome measurement instruments in Rett syndrome: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022. PMID: 35717810 Review.

14. Updated systematic-narrative review on communication intervention in Rett Syndrome: 2010–2022

15. Urbanowicz A, Leonard H, Girdler S, Ciccone N, Downs J. Parental perspectives on the communication abilities of their daughters with Rett syndrome. *Dev Neurorehabil*. 2016;19(1):17-25. doi: 10.3109/17518423.2013.879940. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24564222.

16. Tonino, M. (2023). *Handboek medische zorg voor mensen met een verstandelijke beperking (2e editie)*, Prelum.

17. Sadhu C, Lyons C, Oh J, Jagadeeswaran I, Gray SJ, Sinnott SE. The Efficacy of a Human-Ready miniMECP2 Gene Therapy in a Pre-Clinical Model of Rett Syndrome. *Genes (Basel)*. 2023 Dec 24;15(1):31. doi: 10.3390/genes15010031. PMID: 38254921; PMCID: PMC10815157.

18. Mohammed HE, Bady Z, Haseeb ME, Aboeldahab H, Sharaf-Eldin WE, Zaki MS. Is trofinetide a future treatment for Rett syndrome? A comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*. 2024 Jul 18;22(1):299. doi: 10.1186/s12916-024-03506-9. PMID: 39020317; PMCID: PMC11256568.