

Kort om utviklingsforløp hos jenter med Retts syndrom



Fagkurs på Frambu
Voksne med Retts syndrom
25. april 2019

David K. Bergsaker
Overlege
dkb@frambu.no

FRAMBU

KOMPETANSESENTER FOR SJELDNE DIAGNOSER

RETTS SYNDROM



Bilder fra Google

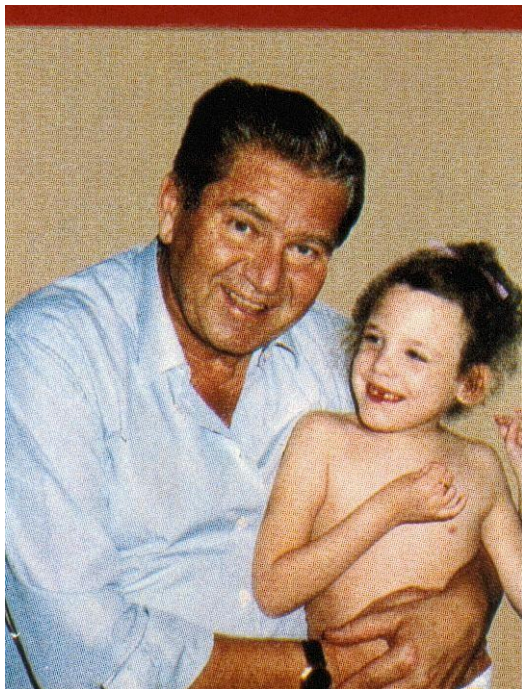


Rett syndrom:

En utviklingsforstyrrelse av hjernen og nervesystemet som først og fremst rammer jenter og som kjennetegnes ved:

- Tap av ervervede ferdigheter
- Kognitive vansker
- Kommunikasjonsvansker
- Stereotype bevegelser
- Gjennomgripende vekstproblemer

Historikk



Andreas Rett:

‘Über ein cerebral-atrophisches syndrom
bei hyperammonämie’

Vienna, Bruder Hollinek, 1966, 1-68

Refererte en rekke felles symptomer som
han hadde observert hos noen av sine
pasienter.



Retts syndrom (RS):

- Beskrevet av den østerrikske legen Andreas Rett i 1966.
- Alvorlig forstyrrelse av hjernens normale utvikling.
- Rammer jenter, og noen få gutter beskrevet (!)
- Viser seg ved nedsatt evne til kontakt og tap av ferdigheter.
- Forekomst: 1: 8500 - 10 000 jenter. Dvs 3 nye tilfeller årlig i Norge.
- 1983: Første diagnostiserte tilfelle i Norge
- Nå ca 150 kjente tilfeller i Norge.



- Bengt Hagberg:
- 'A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls, Rett's syndrome: report of 35 cases'
- Annals of neurology, 1983 oct; 14(4):471-9

Rett Syndrom

Alan K. Percy, Huda Y. Zoghbi, Adrian Bird (Rett mouse)



Bilder fra Google



The 50th Anniversary of the First Publication on Rett Syndrome

RTT 50.1

info@rett2016.wien



FRAMBU

KOMPETANSESENTER FOR SJELDNE DIAGNOSER

Retts syndrom:



- Frambus nettomtale av Retts syndrom, oppdatert 2016: frambu.no
- [Aktiviteter og Retts syndrom](#)
- <https://vimeo.com/163404583>
- Mari Wold Henriksen et al (2018): Epilepsy in classic Rett syndrome: Course and characteristics in adult age. Epilepsy Research vol 145
- [Henriksen MW](#)^{1,2}, [Ravn K](#)³, [Paus B](#)^{4,5}, [von Tetzchner S](#)⁶, [Skjeldal OH](#)⁷
De novo mutations in SCN1A are associated with classic Rett syndrome: a case report. [BMC Med Genet](#). 2018 Oct 11;19(1):184. doi: 10.1186/s12881-018-0700-z.



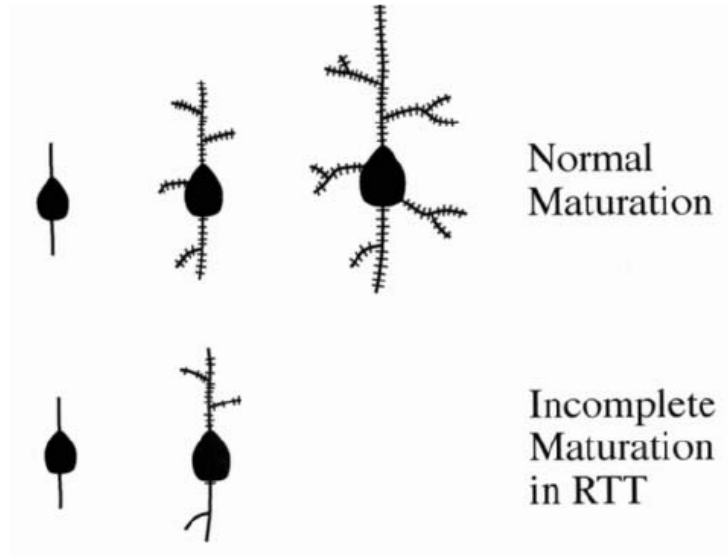
Symptomer ved Retts syndrom:

- Rammer tilsynelatende helt normale jenter i alderen 6-18 mndr.
- Gradvis eller relativt plutselig stopp i utviklingen
- Alvorlig utviklingsforstyrrelse av hjernens normale utvikling: slutter å pludre/prate.
- Nedsatt kontaktevne og tap av ferdigheter
- Mister evnen til å bruke hendene hensiktsmessig (apraxi)
- Etter hvert stereotype håndbevegelser (vaskende, gnidende, vridende)
- Ustøhet (ataksi)



Medscape®

www.medscape.com



Source: J Child Neurol © 2005 BC Decker, Inc.

KOMPETANZCENTRUM FÜR STRECKE DIAGNOSTIK

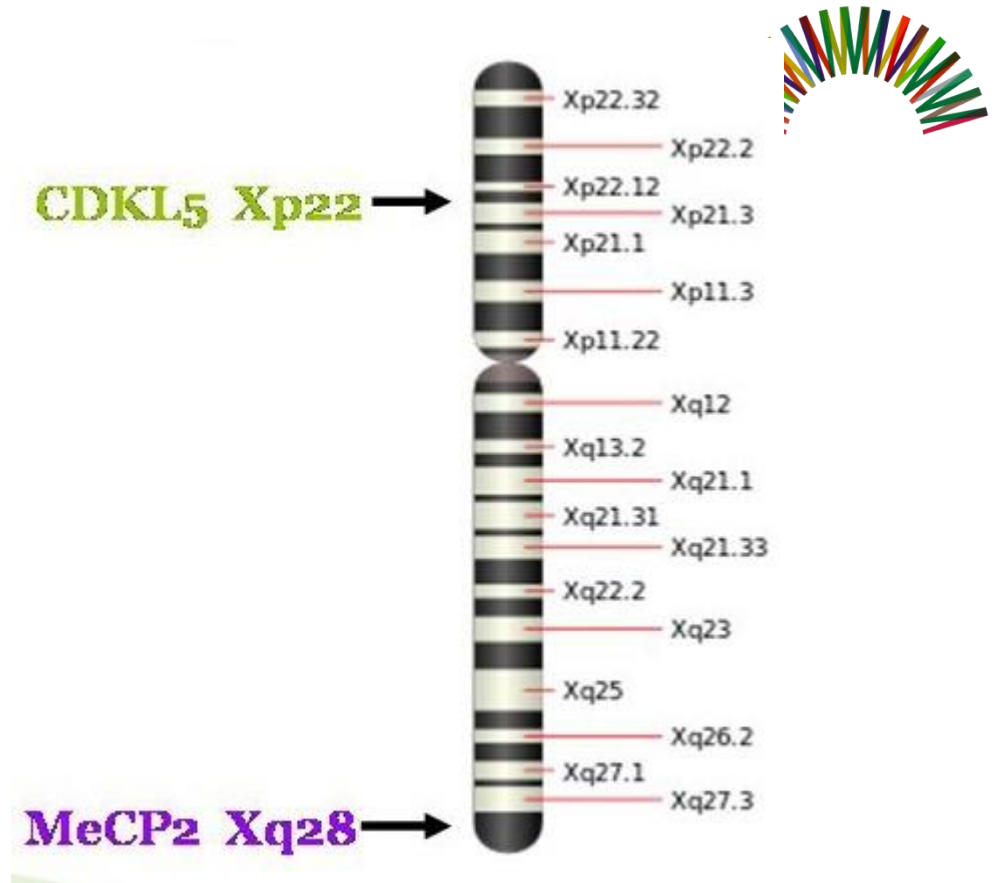
Årsaker til Retts syndrom:



- Ved klassisk eller typisk Rett er årsaken i 90-95% av tilfellene en feil (mutasjon) på arvestoffet i MECP2-genet (lokalisert på Xq28). Mer enn 200 forskjellige mutasjoner i MECP2-genet er beskrevet.
- Forandringer i CDKL5-genet (på Xp22.3) er forbundet med en variant av Rett eller atypisk Rett.
- En tredje genetisk årsak er mutasjoner i FOXP1-genet på kromosom 14q11-13
- En fjerde assosiert genetisk årsak (beskrevet og foreslått 2018) er mutasjoner i SCN1A-genet på kromosom 2q24.3
- Gentest tilgjengelig, men slår ikke ut for alle.
- Diagnose stilles på bakgrunn av kliniske kriterier utarbeidet for den klassiske typen og for de atypiske variantene og kan bekreftes ved positiv gentest, men ikke avkreftes.

MECP2

- MECP2 koder for et protein Mecp2
- Forskning indikerer at MECP2 har en overordnet funksjon som regulator av andre gener (nedregulerer eller skruer av)
- Mangelfull funksjon av proteinet, tillater andre gener til å bli uttrykt og det oppstår en ubalanse
- Teorien er at MECP2 direkte eller via målgenene har med reguleringen av hjernecellenes nettverk å gjøre





X-inaktivering; arvelighet:

- På X-kromosomet er det (til nå) lokalisert 1805 gener, hvorav 103 gener som kan gi utviklingshemning. Gutter er oftere rammet og mer affisert.
- "Fenomenet" X-inaktivering: Annet hvert X-kromosom til en kvinne blir "skrudd av".
- Ved RS er det flere ganger beskrevet jenter som er lettere affisert og andre som er sterkere affisert av «sitt» Retts syndrom. Dette kalles positiv eller negativ skjevfordeling av hvordan X-inaktivering kommer til uttrykk.
- Gjentakelsesrisiko er mindre enn 1%.

Differensialdiagnoser til Retts syndrom:



- ATRX-syndrom
- Angelmans syndrom, (særlig UBE3A-varianten)
- TCF4 Pitt-Hopkins syndrom (18q21)
- MECP2-duplikasjon
- Infantile kramper SCN1A
- ARX West type epilepsi
- PCDH 19: jenter med epilepsi og psykisk utviklingshemning
- Autisme
- Infantil eller juvenil nevronal ceroid lipofuscinose (JNCL eller Spielmeyer-Vogts/Battens sykdom)

Retts syndrom ble tidligere inndelt i fire stadier (nå mindre brukt):



- Stadium 1: 6-18 måneder
 - Vage symptomer, øyekontakt/blikkontakt *oppleves* som dårligere
- Stadium 2: 1-4 år
 - Tap av tale og håndbevegelser, pustevansker
- Stadium 3: 2-10 år
 - Bevegelsesvansker fortsetter, mens atferdsutfordringer minsker
- Stadium 4: 10-50 år
 - Nedsatt forflytningsevne



”Klassifisering” av Retts syndrom:

- Klassisk Retts syndrom:
 - 90-95% har mutasjon i MECP2-genet (methyl-CpG binding protein 2 (oppdaget i 1999))
- Atypisk Retts syndrom:
 - 1. Beholdt-tale-variant (Zapella-variant): Oftest MECP2-mutasjon
 - 2. Tidlig krampe-variant (Hanefeld-variant): MECP2-mutasjoner er svært sjeldent. Bør se etter mutasjon i CDKL5-genet (Cyclin-Dependant Kinase-Like 5 (tidligere kalt STK9)).
 - 3. FOXP1-mutasjon kan gi en medfødt atypisk Rett (Rolando-variant)
- Retts-syndromlignende tilstand
- Retts-Angelmans-syndromlignende tilstand



Retts syndrom og følgetilstander:

- Innebærer oftest en større risiko for tilleggsvansker.
- Syndrom-relaterte symptomer/vansker (ex. epilepsi, spisevansker, etc).
- Kompliserende symptomer (ex. skoliose).
- Aldersrelaterte symptomer (ex. gangfunksjon).
- Samsykelighet (=komorbiditet)
- "Alt det andre"

Retts syndrom.

Aldersavhengige utfordringer:



- **Nyfødte**
- **Småbarn**
- **Skolebarn**
- **Pubertet/ungdom**
- **Voksne**
- **Eldre**



RS i nyfødt- og småbarnsalderen:

- Nyfødtalderen er oftest ukomplisert.
- Som regel normal utvikling fram til 6-18 måneder.
- Gradvis tap av interessen for omgivelsene.
- Slutter å pludre/snakke.
- Motorisk og mental/kognitiv utvikling stopper opp; oftest gradvis, noen ganger brått og dramatisk.
- Øyekontakt beholdes hos de fleste!



Utviklingen ved Retts syndrom:

- Hodeomkretsen øker ikke som forventet pga manglende vekst av hjernen; fører til utvikling av mikrocefali.
- Mister evnen til å bruke hendene hensiktsmessig selv om det ikke foreligger lammelser (dyspraksi).
- Etter hvert ensartede håndbevegelser, ofte typiske ”vaskebevegelser”.
- Kommunikasjonen kan bli dårligere og være utfordrende for omgivelsene.
- Interesse for rennende vann.



Epilepsi ved Retts syndrom:

- Noen debuterer med infantile spasmer ("salam-kramper"); kalles også West syndrom.
- 75% utvikler epilepsi innen de er 5-6 år.
- Anfallstyper kan variere fra person til person og over tid hos den enkelte.
- EEG-undersøkelsen kan være patologisk, selv om den ikke viser epileptogen aktivitet.
- Ofte en utfordring å få anfallskontroll!



Autonome forstyrrelser kan vise seg på flere måter:

- Anfallsvise episoder med rask og overflatisk respirasjon (hyperventilering) eller pustestopp (apneer).
- Tendens til luftsvelging (aerofagi).
- Forsinket tømning av magesekken (retensjon).
- Tendens til tilbakestrømning av mageinnhold til spiserøret, svelg og munn (GØR = gastro-øsofageal refluks).
- Vekslende blodtrykks- og sirkulasjonsforhold (vasomotorisk kontroll-instabilitet).
- Vansker med temperatur-regulering.



Ernæring:

- Mange strever med å få inn nok væske, næring og energi.
- Det er viktig å tenke på at forholdet vekt/lengde tilstrebes innenfor normale grenser.
- I første omgang kaloriforsterket mat.
- I neste omgang anlegging av sonde eller gastrostomi (PEG= Perkutan Endoskopisk Gastrostomi).
- Dietetiske forholdsregler ved overvekt. Alle helseproblemer øker når vekten går opp.



Problemstillinger knyttet til mage og tarm:

- Luftplager/-smerter (kolikk)
- GØR (=tilbakestrømning av mageinnhold til spiserøret/svelget) gir sure oppstøt og halsbrann (og fare for lungekomplikasjoner).
 - 24-timers pH-registrering
 - OBS PEG
 - Vurdere Nissen-plastikk (?)
- Forsinket tømning av magesekken og tarmen.
- Forstoppelse (obstipasjon).

Utfordringer fra muskulatur og skjelett:



- Tonusøkning: spasmer og hyperrefleksi
- Dystoni (=uhensiktsmessige forandringer i muskelspenningen)
- OBS sittestilling/feilstillinger i ledd
- Tynne hender og små føtter (ofte blårøde og kalde).
- Betydelig lavere kroppshøyde
- Benskjørhet (osteoporose)
- Akseavvik:
 - Skjev rygg (=skoliose)
 - Krum rygg (=kyfose)
 - Ortopediske tiltak kan bli nødvendig!

Motorikk:



- Viktig å opprettholde gangfunksjonen så lenge som mulig.
- Grovmotorikken blir dårligere med årene.
- For mange blir immobilisert for tidlig!
- Mange blir rullestolbrukere i tenårene.
- Flere eksempler på at selv voksne som har sittet i rullestol i årevis, kan mobiliseres og lære å gå ved aktive trenings- og stimulerings tiltak.
- Aktiviteter i varmt basseng, ridning og nærkontakt med andre mennesker og dyr har stor betydning.
- Mange reagerer positivt på musikk og rytme.



Forebyggende tiltak:

- Anspore til fysisk aktivitet
- Tilrettelegge for gode stå- og sittestillinger
- Svømming!
- Gjøre passive bevegelser av ben/armer
- Bruke tilpassede skinner (hand, albue, fot)
- Behandle fremadskridende ryggskjevhet
- Korrigere fotdeformiteter/feilstillinger i ledd.



Nevrokirurgiske utfordringer:

- Epilepsi-kirurgi
- Nervus vagus stimulator
- Kortikal dysplasi (bånd-heterotypi)

Søvnproblemer:



- Svært vanlig med søvnvansker (90%).
- Mange årsaker og uttrykksformer (Tall fra The Australian Rett Syndrome Study, 2004):
 - Helseplager av ulike typer (smerter, GØR m.fl.)
 - Latter om natten (73%)
 - Tanngnisning (59%)
 - Skriking ("hjerne-smerte-skrik") (53%)
 - Kramper/anfall (42%)
 - Snakker i søvne (13%)
 - Går i søvne (3%)
 - Andre

Noen har nytte av melatonin.



Pubertet:

- Går i pubertet til vanlig tid.
- Første menstruasjon ca 2 år etter at brystutviklingen startet (normalt 9-16 år).
- Noen har forsinket menstruasjon, særlig hos de magreste.
- Vanlig at menstruasjonene kan være uregelmessige de første årene.
- Premenstruell spenning kan gi mange utslag.
- Vanlige reseptfrie smertestillende (paracetamol, ibuprofen) gir oftest tilstrekkelig lindring.
- Obs seksuelt misbruk!



Hvorfor skriker hun?

- Magesmerter?
- Forstoppelse?
- Halsbrann? Raping, gulping, lukter surt av munnen?
- Tannverk?
- Hodepine? Migrene? Skjeling?
- Øreverk? Halsvondt? Vegrer seg for å svelge?
- Bevegelsessmerter?
- Leddsmerter?
- Muskelkramper?
- Kløe?
- Vond lukt av urinen? Urinveisinfeksjon?
- Menstruasjonssmerter? Utflod?

Utfordrende atferd:



- Oppførsel/atferd som er vanskelig å takle, uønsket eller skadelig. Hva kan det være hun prøver å formidle? Lær å lese signalene hun sender! Vurder:
 - Fysisk tilstand
 - Situasjon
 - Tidligere erfaring fra hennes væremåte
- Selvstimulering
- Selvskading/håndbiting.
- Lugging/hodedunking
- Humørsvingninger
- Lettere å forandre omgivelsene/miljøet enn hennes atferd.
- **Viktig å tenke gjensidig kommunikasjon! Utprøv og skaff egnet kommunikasjonshjelpemiddel!**



Takk for oppmerksomheten – så langt!

Fortsetter etter lunsj!

Voksne med Retts syndrom



Erfaringer og tanker om gode tiltak i hverdagen og medisinsk oppfølging

Fagkurs på Frambu

25. april 2019

David K. Bergsaker

Overlege

dkb@frambu.no

FRAMBU

KOMPETANSESENTER FOR SJELDNE DIAGNOSER

Voksenalder:



- Generelt er voksenmedisinen organfokusert.
- Mange sjeldne tilstander bl.a. Retts syndrom, har vært "barnetilstander".
- Etter 18 års alder er det fortsatt anbefalt årlig helsekontroll/-sjekk.
- Medisinsk omsorg kan bli mer tilfeldig etter flytting til egen bolig?
- Bruker-/foreldreorganisasjoner gjør et viktig arbeid.
- Flere med RS kan oppnå høy alder.
- Vanligste dødsårsaker er plutselig død og lungebetennelse.



Positive endringer med alderen:

- Stereotype håndbevegelser avtar.
- Mindre svingende humør/ mer stabil sinnstilstand.
- Pusteanfall blir vanligvis mindre uttalt etter 20 årsalder.
- Epileptiske anfall blir mindre uttalt eller avtar og forsvinner. De fleste får god kontroll med anfallene.



Hvor gamle blir personer med RS ?

- Eldste (?) 76 år; beskrevet i 1999.
 - Nordisk us: 41-50 år: 10 i Sverige, 3 i Danmark og 3 i Norge,
51-60 år: Ingen i Sverige, 2 i Danmark og 2 i Norge
- Ifølge IRSA har en pike 95% sjanse til å bli 20-25 år og
69% sjanse til å bli 25-40 år.
- Gjennomsnittlig levealder i overkant av 47 år? (antakelse?)

Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us?

A. Anderson et al., Orphanet Journal of Rare Diseases 2014 9:87



Australian Rett syndrome Database (ARSD) (n=396) (median age: 25 years)

- The likelihood of survival was: 77,6% at 20 years; 71,5% at 25 years; 59,8% at 37 years
 - 71% were living in their parental home
 - 18% walked independently
 - 43% walked with assistance
 - 86% had scoliosis (40% had undergone corrective surgery)
 - 64% took anti-epileptic medications
 - 63% had sleep problems
 - 83% had constipation problems
 - 53% had bloating
 - 20 women (5%) had gallbladder inflammation/infection (13 had had surgery)
 - Frequently reported medical conditions: Urinary tract infections, pneumonia, resp.cond.

Gastroøsofageal refluks (GØR):



= tilbakestrømning av (surt) mageinnhold til spiserør/svelg/munn
kan vedvare fra nyfødtalder eller oppstå når som helst:

- Sure oppstøt, bryst-/halsbrann, gulping, oppkast
- OBS! Syreskade på tennene!
- NB! Kan bidra til kronisk mellomørebetennelse!
- NB! Kan komme over i luftveiene, gi surkling og føre til lungebetennelser
- Ofte smertefullt og kan skape utfordrende atferd!
- Økt sikling og suging/tygging på ting
- Oppsøker mat og drikke
- Stikke fingrene i munnen/halsen
- Nattlig "uro"/søvnvansker
- "Spesielle anfall" med grimasering, fakter etc.
- Kan «trigge» epilepsi/kramper
- Utredning: 24-timers pH-registrering eller medikamentutprøving

Luftveisproblematikk er et eksempel på ”hverdagsmedisin”, som kan ha mange årsaker:



- Noen strever med mye slim i luftveiene; årsak?
 - Infeksjon (ØLI eller NLI, mellomøreinfeksjoner)
 - Astma/allergi
 - GØR (Gastro-Øsofageal Refluks)
 - Autonom forstyrrelse
 - OBS tenner (tanngnisning?)
 - Andre?
- Hoste, hvis mest i liggende stilling; tiltak?
 - Høyt hodeleie
 - Inhalasjonsbehandling/medisiner
 - Lungefysioterapi
 - Andre?

Generelt om epilepsi og anfall:



- Alle kan få epilepsi og anfall i løpet av livet
- Varierende grad og intensitet, fra hyppige til sjeldne anfall.
- Noen har kanskje stått på epilepsi-medisin tidligere og kan slutte med den. Andre må begynne igjen.
- Alle typer mulig!
- Noen kan få en mer plagsom og aggressiv epilepsi enn de hadde før.
- NB! Viktig med utredning og kartlegging:
 - Mål fastende medikamentspeil
 - Langtids-EEG (24-timer)
 - Videometri (EEG + samtidig video)
 - Vurder 24-timers pH-registrering (evt. kombinert med EEG og videometri)
 - Evt. henvis til SSE (Spesialsykehuset for epilepsi)

Tiltak ved tregmage/forstoppelse (obstipasjon):



- Rikelig/tilstrekkelig væskeinntak
- Fysisk aktivitet/stillingsendring (NB! Ståtrening)
- Fiberrik kost
- Romopplyllende/vannbindende avføringsmidler (loppefrø, linfrø, hvetekli) ex Lunelax, Vi-siblin.
- Vannbindende avføringsmidler (laktulose, laktitol, magnesiumsulfat, mineralsalter) ex Levolac, Duphalac.
- "Smørende"/bløtgjørende avføringsmidler (parafin)
- Midler med sekretorisk og/eller motorisk effekt (akutt forstoppelse).
- Makrogol (ex Movicol), polyetylenglykol (ex Laxabon)
- Overflateaktive stoffer (klyster) ex Klyx, Microlax etc.
- Vurdere appendicostomi (=blindtarmstomi)

Atferdsforstyrrelser ved noen av de sjeldne syndromene:



- Kan for mange nå et platå i tidlig barnealder, men fortsetter vanligvis til ungdomsårene og for noen inn i voksen alder.
- For noen kan atferdsforstyrrelsene komme med aldring og alderdom (kognitiv svekkelse).
- Det er en sammenheng mellom kommunikasjonsvansker, smerter og atferdsforstyrrelser.
- **Viktig å utrede for mulige smerter og plager! (smerteprofil)!**
- Arbeid med kommunikasjon er viktig!
- Vedlikehold av kommunikasjonsferdigheter er vel så viktig!
- Ta hensyn til latenstid!

Pågående studie i Norge – Retts syndrom



- Stipendiater: Hilde Breck og Mari Wold Henriksen
- Veiledere: Ola H. Skjeldal, Stephen von Tetzchner
- Målsettinger:
 - Beskrive klinikken
 - Genotype – fenotype
 - Behandlingsstrategier og tiltak
 - Epilepsi
 - Alderdom
- I praksis:
 - Spørreskjema
 - Intervju
 - Klinisk undersøkelse
 - Journalgjennomgang
 - Eventuelt gentest

- **Framgang i forskning**
- Nasjonalt og internasjonalt
- Kliniske studier
- Laboratoriestudier
- Musemodeller
- Biokjemiske og molekylære studier



Kilder:

- The Australian Rett Syndrome Study
- NORD Guide to Rare Disorders
- PubMed
- Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature
Neul et al., Ann Neurol 2010; 68:944-950
- Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us?
A. Anderson et al., Orphanet Journal of Rare Diseases 2014; 9:87
- Google



Annen nyttig informasjon:

- Helsesjekk ved utviklingshemning: www.helsesjekk.info
- Mitt sykehuspass. Viktig informasjon om meg
Nasjonalt kompetansesenter for aldring og helse
- Prioriteringsveileder: Habilitering av voksne i spesialisthelsetjenesten
Helsedirektoratet
- Ung helse 2020 Veien til et helsetilbud tilpasset unge brukere

Viktige momenter ved oppfølging av personer som har en av Frambus diagnoser:



- Ansvarsgruppe som fungerer
- Fastlege som er interessert
- Barnehage og skoletilbud som stimulerer
- Arbeidsplass/dagsenter som inkluderer
- Fritidsaktiviteter som engasjerer
- Mosjon som ivaretar fysisk og mental helse
- Bidra til oversikt og kontroll gjennom dagsplan og struktur
- Kommunikasjon som er gjensidig og forståelig
- Omgivelser som trygger og gir fellesskap
- Omsorgspersoner som forstår!
- Samfunn som legger til rette for deltakelse og inkludering.



Takk for oppmerksomheten!