

# Medisinsk informasjon

## Retts syndrom, utfordringer og hverdagsmedisin



Digitalt kurs (0-18 år),  
Frambu.  
8. juni 2021

David K. Bergsaker  
Overlege  
dkb@frambu.no

# RETTS SYNDROM



Bilder fra Google

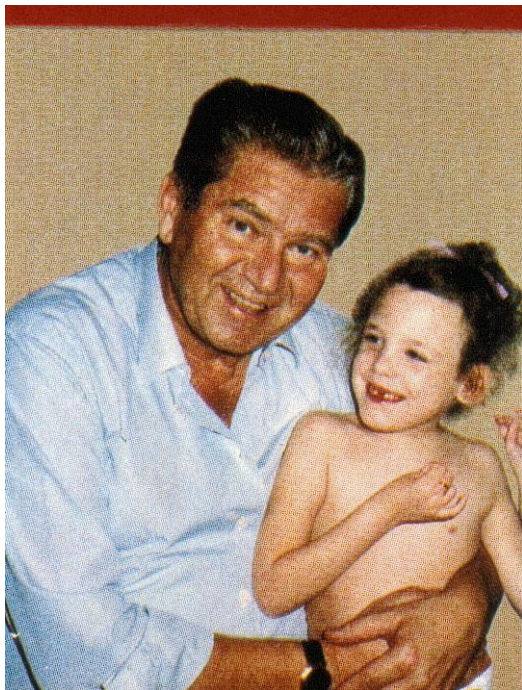
# Retts syndrom



Er en alvorlig utviklingsforstyrrelse av hjernen og nervesystemet som først og fremst rammer jenter og som kjennetegnes ved:

- Tap av ervervede ferdigheter
- Kognitive vansker
- Kommunikasjonsvansker
- Gjentatte, stereotypе bevegelser
- Autismespekter-lignende trekk
- Gjennomgripende vekstproblemer
- Kan gi epilepsi og påvirke kroppsfunksjoner som pustemønster, hjerterefrekvens, blodtrykk, temperaturregulering, tarmaktivitet, mm.

# Historikk



## Andreas Rett:

Østerriksk barnelege som beskrev en rekke felles symptomer som han hadde observert hos noen av sine pasienter:

‘Über ein cerebral-atrophisches syndrom bei hyperammonämie’

Vienna, Bruder Hollinek, 1966, 1-68



- **Bengt Hagberg:**
- Svensk barnelege og professor hadde allerede noen år tidligere blitt oppmerksom på disse jentene i Sverige, men dette ble først kjent internasjonalt i 1983, gjennom:
- '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

# Retts syndrom (RS):



- Beskrevet av den østerrikske barnelegen Andreas Rett i 1966.
- Men det var den svenske professoren Bengt Hagberg som i 1983 gjorde syndromet internasjonalt kjent og ga det navnet Retts syndrom.
- 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. ca. 3 nye tilfeller årlig i Norge.
- 1983: Første diagnostiserte tilfelle i Norge
- Frambu vet nå om ca. 150 kjente personer med RS i Norge.
- 1999: MECP2-mutasjoner ble koblet til RS av en amerikansk forskergruppe.



# Rett Syndrom

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



Bilder fra Google



The 50<sup>th</sup> Anniversary of the First Publication on Rett Syndrome

# RTT 50.1

[info@rett2016.wien](mailto:info@rett2016.wien)



**FRAMBU**

KOMPETANSEENTER FOR SJELDNE DIAGNOSER



# Pågående studier i Norge – Retts syndrom



- Stipendiater: Hilde Breck og Mari Wold Henriksen (disputerte 2020)
- 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



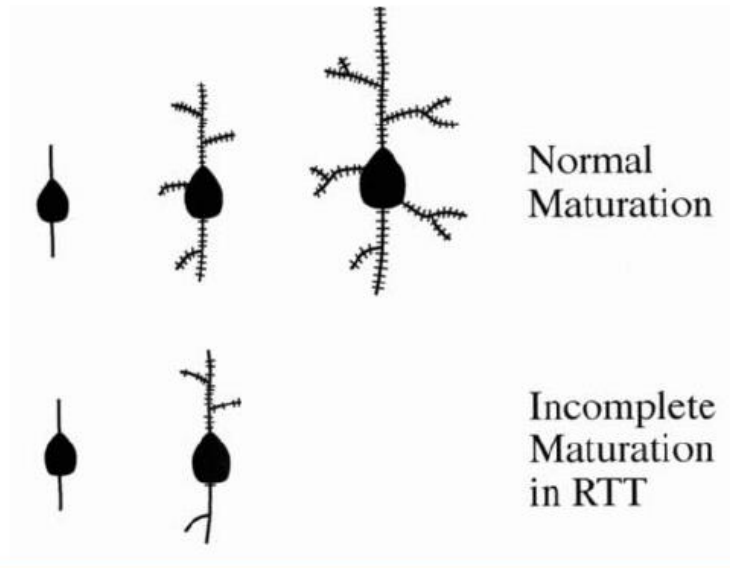
## Symptomer ved Retts syndrom:

- Rammer tilsynelatende helt normale, friske 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](http://www.medscape.com)



Normal  
Maturation

Incomplete  
Maturation  
in RTT

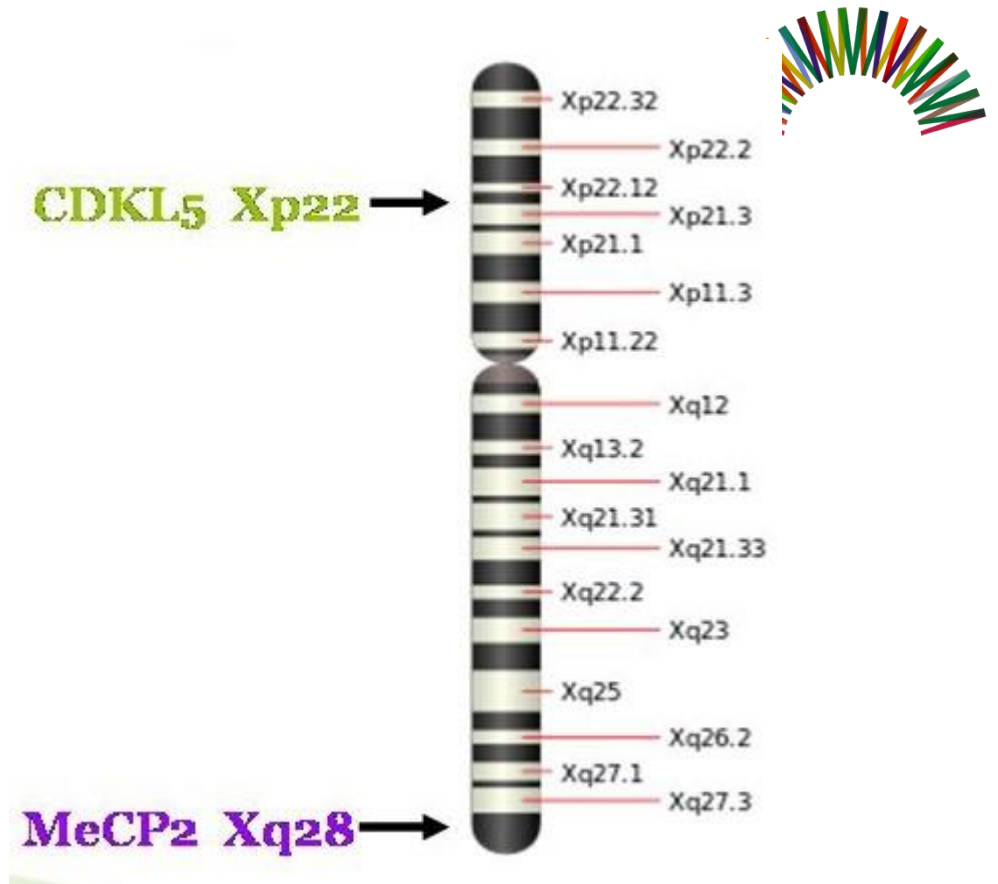
# Årsaker til Retts syndrom:



- 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
- Mutasjoner i SCN1A-genet (kromosom 2q24.3) er nylig funnet hos noen personer som tilfredsstillt kriteriene for klassisk Retts syndrom.
- Gentest tilgjengelig, men slår ikke ut for alle. Flere gener involvert?
- 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 skrur 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 identifisert og 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 regnes som mindre enn 1% i de fleste tilfeller.
- Genetisk veiledning anbefales foreldre til barn med RS.



# Kan være vanskelig å gjenkjenne RS hos gutter/menn



- MECP2-mutasjon er oftest ikke forenlig med at gutter blir født med det (spontanabort, senabort, tidlig død).
- Noen kan ha RS i mosaikk-form, hvilket betyr at de har RS i en viss andel av kroppens celler og et normalt X-kromosom i resten.
- Gutter som har to X-kromosom (Klinefelters syndrom), og hvor det ene har en MECP2-mutasjon, kan få de typiske symptomene som jenter med RS har.

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



- Stadium 1 (stagnasjonsfase): 6-18 måneder
  - Vage symptomer, tap av øyekontakt/blikkontakt
- Stadium 2 (regresjonsfase): 1-4 år
  - Tap av tale og håndbevegelser, pustevansker
- Stadium 3 (stasjonærfase): 2-10 år
  - Bevegelsesvansker fortsetter, mens atferdsutfordringer minsker
- Stadium 4 (fase der motorikken forverres): 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).
- "Alt det andre"

# Retts syndrom.

## Aldersavhengige utfordringer:



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



## RS i 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 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.
- Regner med at 80% får epilepsi.
- 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!
- Hjernestammeanfall:



# Anfall uløst fra hjernestammen

- Ikke epileptiske, men autonome dysreguleringsfeil
- Vacant spells
- Rykninger og skjelvninger i muskulaturen
- Tap av muskelspenning
- Vidåpne pupiller
- Stirrende blikk i bevisst tilstand
- Hypo- eller hyperventilering.



# Autonome forstyrrelser kan vise seg på flere måter:

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

# 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?



# Ernæring:

- Viktig å koble inn klinisk ernæringsfysiolog tidlig.
- 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, men også kalsium og vitaminer.
- 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 operasjon (Nissen-plastikk?)
- Forsinket tømning av magesekken og tarmen.
- Funksjonell mega-colon (sterkt utvidet tykktarm)
- Forstoppelse (obstipasjon).
- Galleblæren kan påvirkes. NB! Buksmerter og gallestein!
- Stort energibehov! Hvordan sikre ernæring og tilførsel?

# Tiltak ved treg mage/forstoppelse (obstipasjon):



- Rikelig/tilstrekkelig væskeinntak
- Fysisk aktivitet/stillingsendring (NB! Ståtrening)
- Evakuere luft (raping, trekke ut luft fra PEG)
- Fiberrik kost
- Romoppfyllende/vannbindende avføringsmidler (loppefrø, linfrø, hvetekli) eks. Lunelax, Vi-siblin.
- Vannbindende avføringsmidler (laktulose, laktitol, magnesiumsulfat, mineralsalter) eks. Levolac, Duphalac.
- ”Smørende ”/bløtgjørende avføringsmidler (parafin)
- Midler med sekretorisk og/el motorisk effekt (akutt forstoppelse).
- Makrogol (ex Movicol), polyetylenglykol (ex Laxabon)
- Overflateaktive stoffer (klyster) eks. Klyx, Microlax etc.
- Vurdere appendicostomi (=blindtarms-stomi)

# Utfordringer fra muskulatur og skjelett:



- Muskelspenningen kan være for høy, for lav og vekslende.
- Tonusøkning kan gi spasmer, hyperrefleksi og feilstillinger.
- Dystoni (=uhensiktsmessige forandringer i muskelspenningen)
- OBS sittestilling/feilstillinger i ledd (hofter, ankler, spissfot)
- Tynne hender og små føtter (ofte blårøde og kalde).
- Betydelig lavere kroppshøyde
- Lite benmasse (osteopeni) og benskjørhet (osteoporose) kan gi økt bruddrisiko.
- Akseavvik:
  - Skjev rygg (=skoliose)
  - Krum rygg (=kyfose)
  - Ortopediske tiltak kan bli nødvendig!

# Motorikk:



- Personer med RS mister tidlig evnen til å planlegge og koordinere viljestyrte bevegelser.
- Aktiviteter i varmt basseng, ridning og nærkontakt med andre mennesker har stor betydning.
- Mange reagerer positivt på musikk og rytme. Bruk det for å stimulere spontanaktivitet og egen bevegelsestrang!
- 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 stimuleringsiltak.



## Forebyggende tiltak:

- Anspore til fysisk aktivitet
- Tilrettelegge for gode stå- og sittestillinger
- Svømming!
- Rideterapi!
- 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
- Forandringer i hjernebarken (kortikal dysplasi, bånd-heterotopi)



# Søvnproblemer:



- Svært vanlig med søvnvansker (90%).
- Viktig å kartlegge mulige årsaksfaktorer.
  
- Mange årsaker:
  - Helseplager av ulike typer (smerter, GØR, spasmer, ledd, 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

Pusteforstyrrelser med apne og respirasjonssvikt om natten kan trengeventilator/  
respiratorstøtte med CPAP eller BiPAP.

Noen søvnforstyrrelser kan behandles med melatonin (naturlig søvnhormon).

# Hvorfor skriker hun? Mulige årsaker:



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



# 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!

# 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.

# Behandling og oppfølging ved RS



- Ingen kurativ behandling (ennå!), men mye god og lindrende, symptomatisk behandling.
- Tverrfaglig tilnærming og vurdering (lokalt og sentralt):
  - Fastlege!
  - Helsesykepleier!
  - Barnehabilitering!
  - Spesialistoppfølging (Barnenevrolog, gastroenterolog, barnekirurg, ortoped (rygg, hofter), nevrokirurg, øyelege, ønh-lege, m.fl.)
  - Klinisk ernæringsfysiolog,
  - Fysioterapeut og ergoterapeut, ortopediingeniører
  - Tannlege og tannpleier
  - Spesialpedagog (kommunikasjon, ASK)
  - Sosionom
  - Avlastning, BPA, mmm.

# Voksenalder:



- Mange sjeldne tilstander bl.a. Retts syndrom, har vært ”barnetilstander”.
- Etter 18 års alder er det fortsatt anbefalt årlig helsekontroll/-sjekk.
- Generelt er voksenmedisinen organfokusert. Hvem ser hele kroppen?
- 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, (epilepsi?) og lungebetennelse.



# Positive endringer med alderen:

- Stereotype håndbevegelser avtar.
- Mindre svingende humør/ mer stabil sinnstilstand.
- Pusteanfall blir vanligvis mindre uttalt etter 20 års alder.
- 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.

# Viktige momenter ved oppfølging av personer som har en av Frambus diagnoser, bl.a. Retts syndrom:



- 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.

# Retts syndrom:



- Frambus nettomtale av Retts syndrom, frambu.no
- [Aktiviteter og Retts syndrom](#)
- <https://vimeo.com/163404583>
- Norsk Forening for Retts Syndrom
- Mari Wold Henriksen et al: Epilepsy in classic Rett syndrome: Course and characteristics in adult age (Epilepsy Research 2018.06.012)
- Mari Wold Henriksen et al: De novo mutations in SCN1A are associated with classic Rett syndrome: a case report (BMC Medical Genetics (2018) 19:184)

# 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
- <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/retts-syndrom/>
- Bilder fra Google



## Annen nyttig informasjon:

- Helsesjekk ved utviklingshemning: [www.helsesjekk.info](http://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