

PATOGENEZA I ROZPOZNANIE KLINICZNE ZESPOŁU RETTA **Pathogenesis and clinical diagnosis Rett syndrome**

**Anna Pietrykowska¹, Bartosz Kochański², Anna Plaskiewicz², Krystian Kałużny²,
Magdalena Hagner-Derengowska^{3,4}, Walery Zukow⁵, Wojciech Hagner²**

¹Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej II Katedry Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
Polska

²Katedra i Klinika Rehabilitacji, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet
Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

³Katedra Neuropsychologii Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

⁴Bydgoska Szkoła Wyższa

⁵Wydział Kultury Fizycznej, Zdrowia i Turystyki,
Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy, Polska

Streszczenie.

Zespół Retta po raz pierwszy został opisany w 1966 roku przez austriackiego lekarza Andreeasa Retta. Jest to zespół całościowych zaburzeń rozwoju współistniejących w obrębie układu nerwowego, szkieletowego oraz żołądkowo-jelitowego. Jest to rzadkie i uwarunkowane genetycznie postępujące schorzenie neurologiczne występującym głównie u dziewczynek. Według danych statystycznych zespół Retta występuje z częstością 1 na 10 000 – 15 000 urodzeń, jednak rzeczywista liczba chorych jest prawdopodobnie większa z powodu nierozpoznania choroby. W pracy zaprezentowano obraz kliniczny, etapy choroby oraz kryteria rozpoznania klinicznego Zespołu Retta. Przedstawiono patogenezę Zespołu Retta oraz rolę białka MECP2 w ludzkim organizmie.

Słowa kluczowe: Zespół Retta, MECP2.

Abstract.

Rett syndrome was first described in 1966 by Austrian physician - Andreas Rett. It is a set of comprehensive development disorders coexist in the nervous system, skeletal system and gastrointestinal tract. It is a rare genetic neurological disorder occurring primarily in girls. According to statistical data Rett syndrome occurs in 1 in 10 000 - 15 000 births, but the actual number of patients is probably higher because the disease is not recognized. This paper presents the clinical picture of the disease, stages and criteria for clinical diagnosis of Rett syndrome. The paper highlights the pathogenesis Rett syndrome and the role MeCP2 protein in the human body.

Keywords: Rett syndrome, MECP2.

Wstęp.

Zespół Retta po raz pierwszy został opisany w 1966 roku przez austriackiego lekarza Andreeasa Retta. Jest to zespół całościowych zaburzeń rozwoju współistniejących w obrębie układu nerwowego, szkieletowego oraz żołądkowo-jelitowego [1,2,3]. Jest to rzadkie i uwarunkowane genetycznie postępujące schorzenie neurologiczne występującym głównie u dziewczynek [4]. Według wielu autorów mutacja jest letalna dla mężczyzn [5], jednak opisano pojedyncze przypadki Zespołu Retta u chłopców [6]. Według danych statystycznych zespół Retta występuje z częstością 1 na 10 000 – 15 000 urodzeń, jednak rzeczywista liczba chorych jest prawdopodobnie większa z powodu nierozpoznania choroby. [7,8]

Obraz kliniczny Zespołu Retta.

W zespole Retta można wyróżnić klasyczną postać, nietypową oraz postać odmienną klinicznie z zachowaną mową [9,10,11]



Ryc. 1. Zespół Retta – podział na postacie.

Klasyczna postać zespołu Retta charakteryzuje się specyficznym przebiegiem, w którym wyróżnia się 4 fazy choroby. W pierwszej fazie obserwuje się prawidłowy rozwój psychoruchowy oraz prawidłowy obwód głowy w pierwszych 6-18 miesiącach życia [6,12,13]. Kolejna faza to krótki okres zahamowania rozwoju dziecka. Trwa od około 1 do 4 roku życia dziecka. Obserwuje się spowolnienie wzrostu obwodu głowy oraz stwierdza się szybką regresję rozwoju oraz utratę nabytych umiejętności mowy oraz funkcji ruchowych dziecka. Charakterystyczna jest utrata zdolności wykonywania celowych ruchów rąk, które zastępowane są poprzez powtarzające się ruchy dłoni np. klaskanie, klepanie wkładanie rąk do ust. Pomiędzy 2, a 10 rokiem życia występuje trzecia faza choroby, która nazywana jest etapem pozornej stagnacji. Umiejętności motoryczne wciąż ulegają pogorszeniu, jednak

obserwuje się poprawę w zachowaniu dziecka (dziecko mniej płacze, jest spokojniejsze). Ostatnia - czwarta faza trwa do wieku dorosłego i cechuje się pogorszeniem zdolności do poruszania, zanikiem mięśni, spastycznością oraz skoliozą [14,15].

Nietypowa postać zespołu Retta związana jest z przypadkami o cięższym przebiegu choroby, który charakteryzuje się brakiem okresu prawidłowego rozwoju, wrodzoną hipotonią mięśniową oraz napadami zgięciowymi. Z kolei późny początek choroby, który związany jest z zachowaniem mowy dziecka umożliwia na rozpoznanie tzw. odmiennej postaci z zachowaną mową. [16]

Oprócz wyżej wymienionych objawów w zespole Retta bardzo często obserwuje się deformacje stóp oraz kręgosłupa, a zmianom tym towarzyszy osteoporoza [6]. Stopy mają niewielki rozmiar, są zimne, marmurkowane i zwykle hipotroficzne. Skolioza pojawia się wg różnych autorów u 36-64% dziewcząt chodzących oraz u 100% niechodzących. [5,17,18]. Skolioza u tych pacjentów stanowi poważny problem, ponieważ może powodować dolegliwości bólowe, zaburzenia balansu, utratę możliwości do siedzenia oraz zaburzenia oddechowe [19]. U ok 50% dziewczynek obserwuje się napady padaczkowe oraz nieprawidłowości w zakresie badania EEG [6,20] Charakterystyczne dla zespołu Retta są także zaburzenia układu pokarmowego związane z refluksem żołądkowo-przełykowym oraz niespecyficzne zaburzenia wchłaniania [6]. Zespół Retta charakteryzuje się również częstymi zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego [6,21] Obserwuje się przedłużony odstęp QT oraz nieprawidłowości fali T [4].

Rozpoznanie kliniczne.

Kliniczne rozpoznanie zespołu Retta stawiane jest w oparciu o kryteria diagnostyczne opracowane przez zespół ekspertów [22]. Kryteria można podzielić na niezbędne, dodatkowe oraz wykluczające Tab. I. oraz Tab. II. [22,23].

Tab. I. Kryteria rozpoznania klasycznej postaci zespołu Retta. Wzorowano się na [22].

Kryteria niezbędne	Kryteria dodatkowe	Kryteria wykluczające
<ul style="list-style-type: none"> - prawidłowy przebieg ciąży, - prawidłowy rozwój psychoruchowy do 6 miesiąca życia, - prawidłowy obwód głowy po urodzeniu, - zmniejszone tempo wzrostu obwodu głowy po urodzeniu, - utrata ruchów celowych dłoni w okresie od 0,5-2,5 roku życia - stereotypowe ruchy rąk, - utrata mowy, - unikanie kontaktu z innymi osobami, - zaburzenia czynnościowo-poznawcze, - trudności w poruszaniu się. 	<ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia oddychania, - zgrzytanie zębami, - zaburzenia snu od wczesnego okresu niemowlęcego, - nieprawidłowe napięcie mięśniowe, - obwodowe zaburzenia naczynioruchowe, - postępująca kifoza lub skolioza, - opóźnione wzrastanie, - zimne dłonie i stopy, 	<ul style="list-style-type: none"> - objawy choroby spichrzeniowej, - zaćma, zwyrodnienie siatkówki lub zanik nerwu wzrokowego, - okołoporodowe lub porodowe uszkodzenia mózgu, - rozpoznanie wrodzonego błędu metabolizmu - nabyte uszkodzenie mózgu w następstwie urazu i zakażenia mózgu. - małogłowie wrodzone,

Tab. II. Kryteria rozpoznania nietypowej postaci zespołu Retta. Wzorowano się na [22].

Kryteria niezbędne	Kryteria dodatkowe
<ul style="list-style-type: none"> - ograniczenie lub utrata celowych ruchów rąk, - ograniczenie lub utrata mowy (w tym gaworzenia), stereotypowe ruchy rąk, - ograniczenie lub utrata zdolności porozumiewania się.] - zmniejszenie tempa zwiększania się obwodu głowy od 1 roku życia, - regresja, a następnie częściowy powrót funkcji interakcji, 	<ul style="list-style-type: none"> - nierównomierny oddech, - wzdęcie brzucha lub polykanie powietrza zgrzytanie zębami, - trudności w poruszaniu się - kifoza lub skolioza, - zanik mięśni KD, - zimne i hipotroficzne stopy, - zaburzenia snu, - zmniejszona wrażliwość na ból, - intensywny kontakt wzrokowy i/lub „pokazywanie wzrokiem”

Istnieją kryteria rozpoznania Zespołu Retta wg ICD- 10 [24]. Zakładają one:

- 1) Ogólnie prawidłowy przebieg okresu przedporodowego i okołoporodowego, ogólnie prawidłowy rozwój psychomotoryczny w ciągu 5 miesięcy oraz prawidłowy obwód głowy w chwili urodzenia.

- 2) Spowolnienie wzrostu głowy pomiędzy 5, a 4 rokiem życia oraz utrata nabytych celowych umiejętności (ruchów) rąk pomiędzy 5, a 30 miesiącem życia powiązana z jednoczesną dysfunkcją porozumiewania się i upośledzeniem interakcji społecznych oraz ujawnieniem się słabo koordynowanych/ niestabilnych: chodu i/lub ruchów tułowia

- 3) Ciężkie upośledzenie ekspresji i rozumienia języka, łącznie z ciężkim upośledzeniem ruchowym

4) Stereotypowe ruchy rąk średniego zakresu (np. kręcenie, „mycie rak” rozpoczynające się w okresie, gdy pojawia się utrata celowych ruchów rąk lub później.

Pomimo istnienia opracowanych kryteriów rozpoznania bardzo często pojawiają się trudności z interpretacją obrazu klinicznego pacjenta. Szczególnie problemy sprawia współwystępowanie innych objawów, które może dawać skomplikowany obraz chorobowy [16].

Patogeneza Zespołu Retta.

Zespół Retta jest zaburzeniem dziedzicznym z płcią o charakterze dominującym. Najczęściej związany jest z mutacją genu MECP2 znajdującego się na chromosomie X w locus Xq28 lub w wyniku przegrupowań genomowych, które obejmują region krytyczny locus Xq28 i prowadzą do jego duplikacji lub utraty. Dotychczas zidentyfikowano kilkaset mutacji w genie MECP2. 67% mutacji stanowią mutacje punktowe w postaci tranzycji C-T w okolicy 8 dinukleotydów CpG (mutacja p.R106, p.R133, p.R168, p.T158, p.R255, p.R270, p.R294, p.R306) [7,25,26]. Badania uwodniły, że najczęściej są to mutacje typu p.T158, p.R168, p.R270, p.R133 oraz delecję terminalnego regionu genu [3,26,27]. Większość mutacji MECP2 powstaje *de novo*, przeważnie na chromosomie ojcowskim [3].

Punktowe mutacje obserwowane są u ok. 80% przypadków postaci klasycznej oraz ok. 40% postaci nietypowej. Z kolei duże delecje części lub całego genu wykrywa się w ok. 8% reprezentujących postać klasyczną zespołu Retta oraz u ok. 4% postaci nietypowej. [4]

Gen MECP2 koduje białko MECP2, które jest czynnikiem regulującym transkrypcję różnych genów. Składa się z czterech głównych domen funkcjonalnych: 1) MBD, 2) AGRBD, 3) TRD, 4) WW [3]. Domena MBD (metyl-CpG-binding domain) odpowiedzialna jest za przyłączanie MECP2 do zmetylowanych par CpG. AGRBD (argine-glycine repeat RNA-binding domain) łączy ze sobą RNA o powtarzalnej sekwencji. Domena TRD (transcriptional repression domain) opowiada za współpracę z białkami represyjnymi mSin3A oraz deacetylazami histonowymi w procesie kondensacji chromatyny. Ostatnia domena WW (WW RNA splicing factor binding region) łączy się z RNA uczestniczącym w „splicingu” [3]. Białko MECP2 pełni kluczową rolę w rozwoju neuronów, procesie synaptogenezy oraz w rozwoju układu nerwowego działając jako represor albo aktywator transkrypcji innych genów [28]. Mutacje genu MECP2 i obniżenie aktywności biologicznej prowadzi do zaburzeń

w rozwoju mózgowia [29]. Konsekwencją tych zaburzeń mogą być zmiany neurologiczne oraz deficyty w aspekcie funkcji poznawczych oraz wykonawczych [6]. Rola białka MECP2 w ludzkim organizmie jest źródłem zainteresowania dla wielu autorów. Liczne badania udowodniły, że białko MECP2 odgrywa kluczową rolę nie tylko w rozwoju mózgu, ale również w szeregu licznych procesów w ciele człowieka. Pełni istotną funkcję w powstawaniu zaburzeń oddechowych, bierze udział w reakcji organizmu na stres oraz koduje inne geny, które mogą dawać objawy w postaci zaburzeń postawy ciała, przewodu pokarmowego oraz czynności serca [6].

Białka podlegające regulacji poprzez białko MECP2 to min. mózgowy czynnik wzrostu, neuronalny czynnik transkrypcji, regulator przesyłu szlaku sygnałowego glikok., regulator mitochondrialny reakcji oddechowej, neuronalny czynnik transkrypcji, regulator kanału jonowego, inhibitory różnicowania, białko wiążące czynnik wzrostu, kortykoliberyna oraz ligaza ubikwityny [3].

Różnicowanie zespołu Retta.

Rozpoznanie Zespołu Retta oraz interpretacja obrazu klinicznego jest bardzo trudnym zadaniem. Objawy współistniejące mogą dawać skomplikowany obraz chorobowy pacjenta, dlatego bardzo ważna jest wiedza personelu medycznego oraz znajomość wzorców chorobowych danej jednostki. Kluczowym elementem umożliwiającym rozpoznanie są badania kontrolne i przesiewowe. Ciągła obserwacja przez rodziców oraz okresowa ocena rozwoju ruchowego i somatycznego dziecka jest podstawą do postawienia prawidłowej diagnozy. W podejrzeniu Zespołu Retta bardzo ważna jest ocena stanu odżywienia oraz tempa wzrostu. Szczególną uwagę należy poświęcić na analizę zdolności poruszania się, czynności manualnych rąk i zachowań społecznych. Należy dokonywać regularnych badań EKG (w celu rozpoznania przedłużonego odstępu QT) oraz EEG (rozpoznanie napadów padaczkowych). W przypadku wątpliwości należy dokonać diagnostyki różnicowej uwzględniającej zespół Angelmana, mutację genu CDKL5 oraz inne genetyczne i niegenetyczne przyczyny niepełnosprawności intelektualnej, całościowych zaburzeń rozwoju i autyzmu [4].

Podsumowanie.

Zespół Retta jest rzadkim i niezwykle ciekawym genetycznym schorzeniem neurologicznym. W ostatnich latach obserwuje się intensywny wzrost zainteresowania Zespołem Retta w środowisku medycznym. Diagnozowanie Zespołu Retta jest trudnym

zadaniem, ponieważ często pacjenci reprezentują skomplikowany obraz kliniczny, spowodowany nakładającymi się na siebie chorobami współistniejącymi. Leczenie pacjentów z Zespołem Retta niestety ogranicza się do leczenia niektórych objawów – nie opracowano skutecznego leczenia mającego wpływ na przebieg choroby. Terapia ogranicza się do rehabilitacji ogólnorozwojowej, terapii zajęciowej, terapii mowy oraz treningu relacji społecznych. Zwiększenie oraz rozpowszechnienie wiedzy ten temat Zespołu Retta spowodowało poprawę skuteczności rozpoznawania klasycznych oraz nietypowych form choroby.

W ostatnich latach obserwuje coraz więcej niezwykłych i nietypowych opisów przypadków Zespołu Retta oraz znaczny rozwój badań nad genem MECP2, który pełni istotną rolę w patogenezie Zespołu Retta. Poznanie szczegółowych mechanizmów działania oraz roli białka MECP2 może mieć istotny wpływ na poprawę skuteczności leczenia tej jednostki chorobowej w przyszłości.

Bibliografia.

1. Midro A.T.: Zespół Retta - postępy badań nad patogenezą. *Neurologia Dziecięca* 2010, vol.19: 55-63.
2. Hagberg B., Aicardi J., Dias K., et. Al.: 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; 14: 471-479.
3. Midro A.T.: Genetyczne podłoże zespołu Retta – gen MECP2. *Neurologia Dziecięca* 2001; 10: 71-83.
4. Bodzioch M.: Zespół Retta. *Kompendium chorób neurogenetycznych. Medycyna Praktyczna - Neurologia* 2010, 1, 81-84.
5. Potaczek T., Jasiewicz B., Tęsiowski M., Smętkowski A.: Skolioza u chorych z zespołem Retta – doświadczenia własne. *Chirurgia Narządów Ruchu i Ortopedia Polska* 2010, 75(1), 17-23.
6. Pietras T.: Zespół Retta – patogeneza i objawy kliniczne. *Psychiatria I Psychologia Kliniczna Vol 4, Numer 2*, 76-81.
7. Stemplarska A., Gil J., Pesz K.A.: Zespół Retta. Postać klasyczna i wariant z zachowaną mową jako różny efekt fenotypowy delecji o tym samym początku w genie MECP2 – opis 2 przypadków. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2011, XV, 4, 445-450.
8. Amir R.E., Van den Veyer I.B., Wan M.: Rett syndrome is caused by mutation in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat. Genet.*, 1999; 23; 185.
9. Bentkowski Z.: Weryfikacja w grupie 106 pacjentów skierowanych z podejrzeniem zespołu Retta do Centrum Zdrowia Dziecka w latach 1986-1996. *Neurologia Dziecięca* 1997;6, Supl. III, 173-181.
10. Bentkowski Z., Tyłki-Szymańska A.: Zespół Retta – aktualny stan wiedzy. *Ped. Pol.*, 1997;2, 103-112.
11. Hagberg B. (red.): *Rett Syndrome – Clinical & Biological aspects*. Mac Keith Press, Londyn, 1993.
12. Ellaway C.J., Sholler G., Leonard H., Christodoulou J.: Prolonged QT interval in Rett syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1999; 80: 470-472.
13. Ellaway C.J., Christodoulou J.: Rett syndrome: clinical characteristic and recent genetic advances. *Disabil. Rehabil.* 2001; 23: 98-106.
14. Wytrążek M.: Obraz choroby i sytuacja społeczna dzieci z zespołem Retta i ich rodzin. *Pielęgniarstwo Polskie* 2004, 1(17)-2(18), 108-112.
15. Pisula E.: *Autyzm u dzieci, diagnoza, klasyfikacja, etiologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000, 21-26.
16. Bentkowski Z.A., Tyłki-Szymańska A., Józwiak S.: Rozpoznanie zespołu Retta w oparciu o własne obserwacje w grupie 100 dziewczynek. *Neurologia Dziecięca* 2001, Vol. 10, nr 19, 9-17.
17. Huang T.J., Lubicky J.P., Hammerberg K.W.: Scoliosis in Rett syndrome. *Orthop. Rev.*, 1994; 23(12):931-937.

18. Kerr A.M., Webb P., Prescott R.J., Milne Y.: Results of Surgery for scoliosis in Rett syndrome. *J. Child. Neurol.*, 2003; 18(10): 703-708.
19. Downs J., Bergman A., Carter P., Anderson A., Palmer G.M. et al.: Guidelines for management of scoliosis in Rett syndrome patients based on expert consensus and clinical evidence. *Spine* 2009; 34(17): E607-E617.
20. Schultz R., Glaze D., Motil K. i wsp.: Hand and foot growth failure in Rett syndrome. *J. Child Neurol.* 1998; 13:71-74.
21. Guideri F., Acampa M., DiPerri T. I wsp.: Progressive cardiac dysautonomia observed in patients affected by classic Rett syndrome and not in the preserved speech variant. *J. Child Neurol.* 2001; 16: 370-373.
22. 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 Pediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur. J. Pediatr. Neurol.*, 2002, 6, 293-297.
23. Wiliamson S.I., Christodoulou J.L Rett syndrome: new clinical and molecural insights. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2006, 14, 896-903.
24. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych I zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, IPiN, Kraków-Warszawa 1998.
25. Matijevic T., Knezevic J., Slavica M., Pavelic J: Rett Syndrome: from the gene to the disease. *Eur. Neurol.*, 2009, 61, 3-10.
26. IRSA MeCP2 Variation Database, <http://mecp2.chw.edu.au/ecp2/>
27. Jurkiewicz D., Popowska E., Tylki-Szymańska A. et.al.: Molekularne mechanizmy powstawania zespołu Retta. *Post Biol Kom* 2006; 33(2), 186-196.
28. Zoghbi H.Y. Postnatal neurodevelopmental disorders: meeting at the synapse? *Science* 2003; 302: 826-830.
29. Gill H., Cheadle J.P., Maynard J. I wsp: Mutation analysis in the MECP2 gene and genetic counseling for Rett syndrome. *J. Med. Genet.* 2003; 40: 380-384.