

Rett sendromu

Pınar Zengin Akkuş,¹ Gülen Eda Utine²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Uzmanı¹, Pediatri Profesörü²

*İletişim: pinarzenginakkus@gmail.com

SUMMARY: Zengin Akkuş P, Utine GE. (Department of Pediatrics, Hacettepe University of Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Rett syndrome. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59: 76-85.

Rett syndrome is a neurodevelopmental disorder which is seen almost exclusively in females. It is caused by mutations in the X-linked gene *MECP2* (methyl-CpG-binding protein 2). The disease is characterized by loss of communication with cognitive, verbal, fine and gross motor abilities following a normal early development. Rett syndrome is a clinical diagnosis, however, molecular testing is supportive. This review presents an overview of the clinical features of Rett syndrome and also major principles for clinical approach. Diagnostic criteria of Rett syndrome, typical and atypical forms of the disease and differential diagnosis are also summarized. Increasing awareness of pediatricians on Rett syndrome would enable earlier diagnoses and more appropriate therapeutic approaches. These in turn would prevent unnecessary diagnostic investigations and provide the families with more realistic information on treatment options and recurrence risks.

Key words: Rett syndrome, *MECP2* mutation.

ÖZET: Rett sendromu hemen her zaman kızlarda görülen nörogelişimsel bir hastalıktır. Bu durum X kromozomu üzerindeki *MECP2* (metil CpG bağlayıcı protein 2) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Hastalık normal erken gelişim basamaklarını izleyerek bilişsel, sözel, ince ve kaba motor yetilerin ve iletişimin kaybı ile karakterizedir. Rett sendromu tanısı klinik bir tanıdır, moleküler analiz ise tanıda destekleyicidir. Bu derlemede, hastalığın klinik özellikleri gözden geçirilmiş, Rett sendromlu hastalara klinik yaklaşım anlatılmış, hastalığın tanı kriterleri, tipik ve atipik formları ile ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar özetlenmiştir. Hastalık hakkında farkındalığın artması hastaların erken tanı ve uygun tedavi almasını sağlar, gereksiz tanısal incelemelerle hastaların ve ailelerinin yıpranmasını önler, tedavi olanakları ve tekrarlama riskleri konusunda daha gerçekçi bilgiler verilebilmesini sağlar.

Anahtar kelimeler: Rett sendromu, *MECP2* mutasyonu.

Rett sendromu normal gelişim basamaklarını takiben erken nörolojik regresyon ile tanınan ve kızlarda görülen nörogelişimsel bir hastalıktır. Bilişsel, sözel, ince ve kaba motor yetiler ile iletişimin kaybı, otonomik disfonksiyon ve sıklıkla nöbetlerin eşlik ettiği genetik bir hastalıktır. Avusturyalı bir çocuk hekimi olan Andreas Rett, bekleme salonunda benzer tuhaf hareketler sergileyen iki kız hastayı gözlemledikten sonra, 1966 yılında Rett sendromunu tanımlamıştır.¹ Rett sendromu tüm toplumlarda benzer sıklıkta ve yaklaşık 15.000-20.000 canlı kız doğumda bir görülmektedir.²⁻⁶

Doğal Gidişi

Hastalığın kendine özgü gidişi sayesinde Rett sendromu tanısı klinik olarak konur. Rett sendromlu hastalar genellikle sorunsuz bir gebelik sonrasında zamanında doğar. Baş çevresi persentilinde düşme genellikle ilk bulgu olması nedeniyle 2002 yılında tanı kriteri olarak kabul edilmiştir, ancak hastaların hepsinde görülmemesi nedeniyle daha sonra tanı kriterlerinden çıkarılmıştır.⁷ İlk altı ayda normal gelişim basamakları klasik Rett sendromu için önemli kriterlerden biri olmasına rağmen, doğumdan hemen sonra bazı gelişimsel bozukluklar saptanabileceğini

düşünen araştırmacılar vardır.⁸ Hastalarda çoğunlukla 12-18 aydan sonra konuşma yetisi ve amaçlı el hareketleri kaybedilir, stereotipik el hareketleri, duruş anormallikleri ve epileptik nöbetler ortaya çıkmaya başlar.^{9,10}

Rett sendromunun klinik gidişi dört evrede incelenir.⁹ İlk evre olan erken başlangıçlı durgunluk dönemi 6-18 ay arasında görülür, bebeğin iletişim davranışında ani değişiklikler ve çevreye olan ilgisinde azalma ile karakterizedir. Postural gelişim devam etmektedir, ancak yavaşlar ve geri kalır.¹⁰

Hızlı gelişimsel gerileme (regresyon) dönemi genellikle ani gelişen ateş ve apati gibi meningoensefaliti andıran bazı bulguların ardından, kişilik değişiklikleri, gece ağlamaları, nedensiz ateşler, insanlara ve objelere ilgi azlığı ile 1-4 yaş arasında izlenen ikinci evredir. Basmakalıp el hareketleri, hipersalivasyon, hiperventilasyon ve baş çevresi persentilinde düşüş görülür.¹⁰

Üçüncü evre olan durağan dönemde çocuk yürüme yetisini kazandıysa bunu sürdürebilir, hatta bazıları kazanmadıysa da yürümeyi öğrenebilir. Ancak amaçlı el hareketlerinin kaybı ve el bükme, el yıkama, el çırpma ve eli hafifçe bir yere vurma şeklinde el stereotipleri belirginleşir. Solunum düzensizliği, periferik vazomotor bozukluklar, uyku düzensizlikleri, diş gıcırdatma, ağlama atakları, gece gülmeleri yoğun göz teması ve gözünü dikme davranışı ortaya çıkabilir.¹⁰

Mobilitenin azalması ile karakterize olan ve genellikle on yaşından sonra başlayan dördüncü evre ise geç motor kötüleşme dönemidir. Anlama yetisinde, iletişimde veya el becerilerinde herhangi bir azalma olmazken motor kapasite azalır, ayrıca stereotipik el hareketlerinde de azalma olabilir.¹⁰ En ileri evrede dahi göz teması ve göz dikme davranışı korunur.

Diğer Özellikleri

Tarquino ve arkadaşlarının¹¹ yaptığı bir çalışmada, Rett sendromlu hastalarda karakteristik olarak baş çevresi persentilinde erken dönemde düşme, takiben boy ve vücut ağırlığı persentilinde düşme gözlenmiştir. Rett sendromlu hastalarda sık rastlanan büyüme geriliğinden büyük ölçüde beslenme sorunları sorumlu tutulmaktadır. Gastrointestinal motilite

bozuklukları ve beslenme problemleri sıklıkla görülür. Hastaların çoğu kabızlık, gastroösefageal reflü, kusma, yutma güçlüğü gibi sorunlarla karşılaşır. Birçok hasta multivitamin ve mineral desteklerine, kalori açısından destekleyici mamalara ihtiyaç duyarken, hastaların bir kısmında gastrostomi ile beslenme gereksinimi ortaya çıkar.¹²

Hastalar çoğunlukla konuşma yetisini kaybeder ve ileri evrelerde iletişim sadece yüz ifadeleri ya da vücut dili ile sağlanmaya çalışılır.¹³ İletişim kurabilmek amacıyla göz dikme, vücut hareketleri, el çırpma, uzanma, cisimleri atma, öfke nöbetleri şeklinde bazı davranışlar geliştirirler.^{14,15}

Özellikle orta hatta yapılan el çırpma, ovalama, ovuşturma, yıkama, vurma, elleri ağıza götürme, parmaklarını bükme ve sıkma şeklinde stereotipik el hareketleri hastalığın karakteristik özelliklerindedir. Ekstrapiramidal hareket ve duruş bozuklukları, geniş tabanlı yürüme, apraksi ve ataksi hastalarda sık görülür.¹⁶ FitzGerald ve arkadaşlarının¹⁶ serisinde, stereotipik hareketler ve duruş bozuklukları hastaların tamamında, bruksizm %97'sinde, salya akıtma, okülojirik krizler, mimiklerde azalma, distoni, rijidite ve hareketlerde yavaşlama ise bir kısmında saptanmıştır.

Epileptik nöbetler literatürde Rett sendromlu hastalarda %60-94 gibi farklı sıklıklarda bildirilmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Nöbetler genellikle iki yaşından sonra başlamaktadır ve prevalans yaşla artmaktadır.¹⁸ Nöbet tiplerinin incelendiği bir çalışmada hastalarda absans ve klonik nöbetler dışında tüm nöbet tipleri gözlenmiştir ve hastaların yarısında da dirençli nöbetler izlenmiştir.¹⁹

Epileptik nöbetler hastalarda sıklıkla görülen stereotipik hareketlerle karışabilir ve tanınamayabilir, bu nedenle epileptik olmayan davranışsal hareketlerden ayırımında elektroensefalografi (EEG) önemli bir araçtır. Ancak literatürde EEG bulguları konusunda çok az bilgiye ulaşılabilmektedir. Epileptik nöbetlerin tedavisinde çeşitli antikonvülzanlar, dirençli vakalarda ise ketojenik diyet, vagal sinir stimülasyonu gibi yöntemler kullanılabilir.¹⁷

Rett sendromlu hastalarda periyodik gece uyanmaları, gece ağlama, gülme ve çılgık atma atakları, uyku süresinde kısalık ve uyku düzensizliği sıkça görülür. Uyku bozuklukları

Tablo I. 2010 yılında yeniden düzenlenen Rett sendromu tanı kriterleri⁷

Baş çevresi büyümesinde postnatal azalma olursa Rett sendromu tanısı düşünülmelidir.

Tipik (Klasik) Rett sendromu için gereken kriterler

Gerileme dönemini takiben ortaya çıkan iyileşme dönemi ya da durağan dönem

Tüm ana kriterlerin sağlanması ve dışlayıcı kriterlerden hiçbirinin olmaması

Tipik Rett sendromunda çoğunlukla bulunmasına rağmen destekleyici kriterlerin varlığının gerekli olmaması

Atipik (Varyant) Rett sendromu için gereken kriterler

Gerileme dönemini takiben ortaya çıkan iyileşme dönemi ya da durağan dönem

Dört ana kriterden en az ikisinin varlığı

On bir destekleyici kriterden beşinin varlığı

Ana kriterler

Amaçlı el hareketlerinin kısmen ya da tamamen kaybı

Kazanılmış konuşmanın/kelimelerin kısmen ya da tamamen kaybı

Duruş anormallikleri: Bozulma (dispraksi) ya da kaybetme

Stereotipik el hareketleri (elleri kıvrırma, sıkma, birbirine vurma, alkışlama, elleri ağza sokma, ovma şeklinde otomatizmalar)

Tipik (Klasik) Rett sendromu için dışlama kriterleri

Travmaya (perinatal ya da postnatal) sekonder beyin hasarı, nörometabolik hastalıklar, nörolojik problemlere yol açacak ağır enfeksiyonlar

Hayatın ilk altı ayında ağır şekilde anormal psikomotor gelişme

Atipik (Varyant) Rett sendromu için destekleyici kriterler

Uyanırken solunum anormallikleri

Uyanırken diş gıcırdatma

Bozuk uyku düzeni

Anormal kas tonusu

Periferik vazomotor bozukluklar

Skolyoz/kifoz

Büyüme geriliği

Küçük, soğuk el ve ayaklar

Uygunsuz gülme/çığlık atma atakları

Ağrıya azalmış cevap

Yoğun göz teması - 'göz dikme davranışı'

yaşla ve mutasyon tipiyle değişim gösterebilir.²⁰

Hastalarda hiperventilasyon atakları, uyanıklık sırasında apne gibi solunumsal sorunlar görülebilir. Solunum problemlerinin korteksin ventilasyon üzerindeki etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür.²¹

Rett sendromlu hastalarda üç farklı solunum fenotipi vardır ve asıl patofizyoloji karbondioksit atılımının kontrolündeki bozukluktur. İlk fenotip, parsiyel karbondioksit basıncı sabit düşük olan ve kronik solunumsal alkalozu olan zorlu solunum yapanlardır. İkinci fenotip, parsiyel karbondioksit basıncı sabit yüksek olan ve kronik solunumsal asidozu olan zayıf solunum yapanlardır. Üçüncü tip ise apnöstik solunum yapanlardır. Bu hastalarda geç ve yetersiz karbondioksit atılımı vardır.²² Otonomik beyin sapı fonksiyonlarının güçlü şekilde uyarılmasından kaynaklanan Valsalva manevrası ise hastanın klinik durumunun bozulmasına yol açabilir ve epileptik nöbetlerle karışabilir.²²

Parasempatik sistemin zayıf gelişimi ve sempatik sistemin baskınlığı benzersiz bir sempatovagal dengesizliğe yol açar. Beyin sapındaki bütünleştirici inhibisyonların eksikliği uygun kardiyovasküler düzenlemenin yapılamamasına bu durum da artmış kardiyovasküler olaylara yol açar.²²⁻²⁴ Çoğu hastada görülen soğuk, mor eller ve ayaklar da otonomik bozukluğun göstergesidir.²⁵

Rett sendromlu hastalarda ani ölüm sıklığı, genel popülasyona oranla daha fazladır. Kardiyak elektriksel aktivitenin stabil olmaması, kalp hızındaki değişkenliğin azalması ve elektrokardiyografide (EKG) düzeltilmiş uzun QT aralıkları bu durumdan sorumlu tutulmaktadır.^{26,27}

Rett sendromlu hastalarda sıkça görülen skolyozun kronik aksiyal distoninin bir komplikasyonu olduğu düşünülmektedir. Ager ve arkadaşlarının²⁸ yaptığı bir çalışmada skolyoz başlangıcı için ortanca yaş 9.8 olarak saptanmış ve skolyoz gelişim riskinin yaşla beraber arttığı gösterilmiştir. Kemik kırıkları riski topluma göre daha fazladır. Bu duruma yol açan osteopeni, ağır kliniğe yol açan mutasyonların varlığı ve antiepileptik ilaçların kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.²⁹

Genetik Temeli

Rett sendromu patogenezinde *MECP2* genindeki mutasyonlar yer alır. Xq28 bölgesinde yer alan *MECP2* geni metil-CpG bağlayıcı proteini (MeCP2) kodlar. MeCP2 proteini vücutta birçok yerde bulunmasına rağmen, özellikle beyinde çok miktarda bulunur. *MECP2* geninde meydana gelen inaktivasyon mutasyonları ekspresyonu gerekmeyen genlerin uygunsuz ve fazla ekspresyonu ile sonuçlanır ve bu durum santral sinir sistemi olgunlaşması üzerine olumsuz etkilere yol açar.

MECP2 mutasyonları klasik Rett sendromunda %95 oranında saptanırken, atipik Rett sendromunda %75 oranında saptanmaktadır.³⁰ Rett sendromu ile ilişkili olabilecek 1000'den fazla *MECP2* mutasyonu vardır.³⁰ Ancak hastalarda sıklıkla R106W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C ve C-terminal *truncating* mutasyonlar saptanır. Sekiz farklı nokta mutasyonu vakaların neredeyse %70'inden sorumludur.³¹

Klinik özellikleri ile Rett sendromundan kuşku edilen bir hastada tanının doğrulanması amacıyla moleküler inceleme yapılır. Klasik Rett sendromlu hastalarda, kodlayıcı bölgeyi inceleyen sekanslama teknikleri ile mutasyon %90 oranında saptanır, multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyon (MLPA) yöntemi de kullanılırsa bu oran %95'e çıkar.

Tanı

Rett sendromu tanısı klinik olarak konur, *MECP2* geninde mutasyon gösterilmesi ise tanıyı destekler. Rett sendromu tanısı koymak için *MECP2* geninde mutasyon gösterilmesi gerekli olmadığı gibi yeterli de değildir. Rett sendromunun klinik bulguları olmayan, *MECP2* mutasyonu bulunduğu gösterilmiş hastalar vardır. Bu durum *MECP2* ilişkili bozukluklarda izlenir. *MECP2* lokusunda yer alan duplikasyonlar da otizm ve entellektüel kapasitede azalma gibi geniş yelpazede yer alan bozukluklara yol açabilir.^{7,32}

Rett sendromu klasik (tipik) ve atipik (varyant) olmak üzere ikiye ayrılır. Rett sendromuna ilişkin 2002 yılında oluşturulan tanı kriterleri³³, hastalığın kliniğinin daha iyi anlaşılmasıyla 2010 yılında Neul ve arkadaşları⁷ tarafından gözden geçirilmiştir. Yeniden düzenlenen bu kriterler Tablo I'de gösterilmiştir. Bu

tanı kriterlerine göre klasik Rett sendromu diyebilmek için, bir gerileme dönemini izleyen ve durağan bir dönemi bulunan hastalarda amaçlı el hareketlerinin kaybı, konuşma yetisinin kaybı, duruş anormallikleri ve el stereotipleri şeklindeki dört ana kriterin kesinlikle bulunması gerekmektedir.

Klasik tipte hastaların gerekli tüm kriterleri karşılması ve hayatın ilk altı ayında anormal psikomotor gelişme, nörolojik problemlere yol açan perinatal ya da postnatal travma, nörometabolik hastalıklar ya da ağır enfeksiyonların varlığı şeklindeki dışlama kriterlerinden de hiçbirine sahip olmaması gerekmektedir.⁷ Atipik ya da varyant Rett sendromunda ise tanıda regresyon dönemini izleyen durağan bir dönem öyküsü ile beraber iki ana kriterin varlığı ve 11 destekleyici kriterden beşinin varlığı gerekmektedir.

Rett sendromunun bazı varyant şekilleri de tanımlanmıştır. Bunlar mikrosefalinin daha seyrek, gerilemenin daha geç başlangıçlı, el kullanımının daha iyi olduğu ve konuşmanın daha iyi korunduğu tip (Zapella varyant)³⁴, erken başlangıçlı nöbet görülen tip (Hanefeld varyant)^{35,36}, *FOXG1* genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve hipotoni ile karakterize konjenital tip (Rolando varyant)^{37,38}, genellikle el stereotipleri geliştiren ancak amaçlı el kullanımını kaybetmeyen *forme fruste* varyant³⁹⁻⁴¹ ve gerilemenin daha geç dönemde görüldüğü geç regresyon varyant^{42,43} olarak bilinen beş tiptir.

Ayırıcı Tanı

Rett sendromunun birçok özelliği kendine özgü olmakla beraber regresyonun yeni başladığı dönemde başvuran hastalarda ya da regresyon öyküsünün net alınmadığı hastalarda tanı gecikebilir.

Hastalarda doğuştan metabolik hastalıklar, hipoksi, iskemi ya da travmaya bağlı beyin zedelenmesi olmadığı gösterilmelidir. Normal gelişimi izledikten sonra ortaya çıkan gerileme, sonrasında ağır zihinsel yetersizlik ve fiziksel engellilik öyküsü alındığında infantil spazm gibi epileptik sendromlar, metabolik hastalıklar, mitokondriyal hastalıklar, lizozomal depo hastalıkları, ataksik serebral palsi, ensefalit, Angelman sendromu, otizm, işitme kaybı, çocukluk psikozu akla gelmesi gereken diğer durumlardır.⁴⁴

Angelman sendromu postnatal mikrosefali, nöbetler, hipotoni, uyku bozukluğu, uygunsuz gülme atakları, elleri ağıza götürme, konuşmanın olmaması ve zihinsel yetersizlik gibi bulguları açısından Rett sendromu ile örtüşmektedir; ancak regresyonun ve stereotipik el hareketlerinin olmamasıyla, ayrıca bazı atipik yüz bulguları ve sürekli mutlu yüz ifadesiyle klinik olarak ayrılabilir.⁴⁵

Gerileme, ağır zihinsel yetersizlik, infantil hipotoni, ataksik duruş ve yürüme yetisinin kaybı, stereotipik el hareketleri, nöbetler görülmesi nedeniyle *MECP2* duplikasyon sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Erkeklerde görülmesi, baş çevresinin normal olması, tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına yatkınlık gibi özelliklerle Rett sendromundan ayrılır.⁴⁶

Pitt-Hopkins sendromu zihinsel yetersizlik, hiperventilasyon veya apne atakları gibi solunum anormallikleri, baş sallama, çevirme şeklinde stereotipik baş hareketleri, epileptik nöbetler, duruş anormallikleri ve ataksik yürüyüş görülmesi nedeniyle Rett sendromunun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir sendromdur. Ancak atipik yüz görünümü, yüksek dereceli miyopi ya da strabismus varlığıyla ve gerilemenin eşlik etmemesiyle Rett sendromundan ayrılabilir.⁴⁷⁻⁴⁹

Zihinsel yetersizlik, nöbetler ve ataksik duruş, postnatal mikrosefali, motor becerilerin kaybı ve gerileme, ayrıca bazı hastalarda görülen elleri yüzün önünde kaldırma ve ellere bakma hareketi görülmesi nedeniyle Christianson sendromu, Rett sendromu ile karışabilen bir durumdur. Eksternal oftalmopleji, ilerleyici inferior serebellar vermis atrofi ve bazı taşıyıcı kadınlar dışında erkeklerde görülmesi ile Rett sendromundan ayrılabilir.⁵⁰⁻⁵²

Kleefstra sendromunda da Rett sendromuna benzer şekilde zihinsel yetersizlik, konuşmanın yokluğu, hipotoni, uyku bozukluğu ve bazı hastalarda gerileme öyküsü vardır. Ancak kardiyak, iskelet ve genitouriner sistemlerin konjenital anomalileri, atipik yüz görünümü, obesite, kendine zarar verme, katatoni, apati gibi davranış sorunları ile Rett sendromundan ayırımı yapılabilmektedir.^{53,54}

Mowat-Wilson sendromu zihinsel yetersizlik, postnatal mikrosefali, nöbetler, geniş tabanlı yürüyüş, elleri ağıza sokma davranışı, diş

gıcırdatma görülmesi nedeniyle Rett sendromu ile benzerlik gösterir. Ancak konjenital anomaliler, korpuz kallosum hipoplazisi, oftalmik anomaliler, minör iskelet anomalileri, hipertelorizm, atipik yüz bulguları ile Rett sendromundan ayrılır.^{55,56}

Ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken diğer durum da Lennox-Gastaut sendromudur. İlerleyici bilişsel ve motor kayıp, ağır ve dirençli nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Erkeklerde de görülüyor olması ve gerileme öyküsü olmaması hastalığı Rett sendromundan ayırmada yardımcı olur.^{57,58}

Yaklaşım

Rett sendromu tanısı klinik bir tanı olduğu için ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile nörolojik muayene hekimin elindeki en önemli ve en değerli araçlardır. Gelişim basamakları, gerileme, amaçlı el hareketlerinin varlığı, dil gelişimi, konuşma yetisi, bunların kaybedilme zamanı, duruş bozukluklarının ortaya çıkma zamanı, hareket bozuklukları, stereotipik el hareketleri, uyku düzeni, beslenme zorluğu, nöbet öyküsü ya da nöbet benzeri hareketlerin varlığı, solunumsal anormallikler, bruksizm, geçirilmiş ağır enfeksiyonlar, travma öyküsü açısından hasta ayrıntılı şekilde sorgulanmalıdır. Hastanın anne ve baba arasındaki akrabalık durumu, kardeşlerin yaşları ve sağlık durumları, ailede benzer hastalıkların olup olmadığı ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Fizik muayenede hastanın baş çevresi, boy ve vücut ağırlığı persentilleri ölçülmeli ve önceki ölçümleri ile karşılaştırılarak büyüme hızı değerlendirilmelidir. Hastalara ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalı ve hastalar entelektüel kapasitede azlık, iletişim becerilerinde gerilik, stereotipik hareketler, motor hareketlerde anormallikler ve duruş bozuklukları açısından değerlendirilmelidir. Eşlik edebilecek işitme ve görme problemleri açısından hastalara işitme testi ve görme muayenesi yapılmalıdır.

Rett sendromu ile uyumlu olduğu düşünülen hastalarda *MECP2* mutasyonlarını göstermek açısından DNA analizi yapılabilir. Rett sendromun klinik bulguları olmasına rağmen *MECP2* mutasyonu saptanmayan hastalarda, Rett sendromu varyantları açısından *FOXG1* veya *CDKL5* mutasyonları incelenebilir.⁷

Benzer kliniğe yol açabilecek hastalıkları

tanımlayabilmek için, seçilmiş hastalarda metabolik tetkikler, enfeksiyöz ajanlar açısından incelemeler, kromozom analizi, FISH ve daha ileri genetik analizler yapılabilir.

İzlem ve Yönetim

Hasta izleminde ilk aşama tanının doğrulanmasıdır. Tanı doğrulandıktan sonra hastalık hakkında aile ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli; olası riskler ve komplikasyonlar anlatılmalıdır. Hastalığa yönelik özgül tedavi olmaması nedeniyle tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Hastalığın yönetiminde amaç hastanın ve ailesinin hayat kalitesini artırmak, komplikasyonların en aza indirgenmesini sağlamaktır. Hastanın izleminde multidisipliner bir yaklaşım izlenmelidir.

Rett sendromlu hastaların büyümesi yakın izlenmeli, hastalar dengeli beslenmeye ve gereksinim duydukları yüksek kalorili diyete yönlendirilmelidir. Gerekli hastalarda gastrotomi ile beslenme desteği verilmelidir.

Hastalar kusma, gastroöfageal reflü açısından değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Sıklıkla rastlanan konstipasyon açısından hastalar değerlendirilmeli, bol lifli diyet, bol sıvı alımı gibi öneriler verilmeli ve gerekli durumlarda kabızlık tedavi edilmelidir.

Rett sendromlu hastalarda zihinsel gelişimi desteklemek için hastanın gereksinimlerine göre tasarlanmış özel eğitime mümkün olan en erken dönemde başlanmalıdır. L-karnitin tedavisinin zihinsel gelişimi desteklemekte faydalı olabileceği gösteren yayınlar olması nedeniyle hastalarda bu tedavi denenmelidir.⁵⁹ Folik asit ve betain kullanımının faydasına ilişkin sonuçlar ise belirsizdir.⁶⁰

Rett sendromlu hastalarda fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulaması ile hastaların motor fonksiyon kapasitelerinin artırıldığı bildirilmiştir.⁶¹ Aron ve arkadaşlarına⁶² göre dirsek ve elin kısıtlanması ve splint kullanımı ile el stereotipileri azaltılabilir, çevreye ilgi ve sosyalleşme artırılabilir. Ancak splint kullanımının etkinliğine yönelik daha ileri araştırmalar gerekmektedir. Amaçlı el kullanımını artırmak için Rett sendromu tanısı konan tüm hastalar ergoterapiye yönlendirilmelidir.

Rett sendromlu hastalarda skolyoz sıklıkla görülür ve insidansı yaşla artar. Skolyoz

açısından hastalar en azından altı ayda bir değerlendirilmelidir, tanısı mümkün olan en erken dönemde konmalıdır. Skolyoz geliştikten sonra ise fizik tedavi ve rehabilitasyon, tıbbi ve cerrahi yöntemler planlanmalıdır.

Rett sendromunda sık rastlanan nöbetler bakım veren kişi tarafından farkedilmeyebilir ve ya stereotipik hareketlerin arkasına gizlenebilir bu nedenle gerekli hastalarda EEG incelemesi yapılmalıdır. Hastalarda kranial görüntüleme diğer intrakranial patolojik bulguları ayırt etmek ya da eşlik eden durumları ortaya koymak açısından faydalı olabilir. Rett sendromlu hastalarda nöbet sık görülmesine rağmen epilepsi tedavisinde kullanılacak ajanlara yönelik bilgiler kısıtlıdır. Monoterapiye cevap vermeyen epileptik nöbetlerde çoklu antiepileptik tedavilere geçilebilir, çoklu antiepileptik tedaviye de cevap vermeyen az sayıda vakada ketojenik diyet ya da vagal sinir stimülasyonu uygulanabilir.⁶³⁻⁶⁴

Rett sendromlu hastalarda uyku bozuklukları sıkça görülmektedir. Hastaların uyku düzeni ve uyku kalitesi hakkında bilgi edinilmelidir. Uyku bozukluğuna yol açabilecek tonsiller hipertrofi, gastroözefageal reflü, uyku apnesi, nöbetler gibi faktörler de araştırılmalıdır. Uyku süresini ve kalitesini artırmak için öncelikle davranışçı tedaviler uygulanmalıdır, farmakolojik ajan kullanımı normal uyku düzenini bozabilmesi ve uzun süren etkisi nedeniyle önerilmemektedir. Rett sendromlu hastalarda melatonin kullanımının yan etkiye yol açmadan uyku süresini ve kalitesini artırdığı bildirilmiştir.⁶⁵ Ancak bu konuda daha fazla sayıda ve geniş çaplı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Rett sendromlu hastalarda kalp ritim anormalliklerini, kalp hızındaki değişkenliği ve QT mesafesini değerlendirmek için tüm hastalara EKG çekilmeli, gereken hastalara Holter monitorizasyonu yapılmalı ve uzun QT aralığı saptanması durumunda hastalar kardiyoloji hekimine yönlendirilmelidir. Kalbin olası yapısal anomalileri açısından hastalar ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir.

Rett sendromlu hastalarda hiperventilasyon atakları, uyanıklık sırasında apne sık görülür. Magnezyumun hiperventilasyon ataklarının tedavisinde kullanılabileceğine ilişkin yayınlar mevcuttur.⁶⁶ Magnezyum tedavisi ile ayrıca nöbetler, stereotipik el hareketleri ve ajitasyon

davranışlarında da azalma olduğu bildirilmiştir.⁶⁶

Rett sendromlu hastalarda görülen üç farklı solunum fenotipine yönelik tedavi seçenekleri de farklıdır. Zorlu solunum yapanlarda hastaların beş litrelik torbalara solumaları ve uzun dönem tedavilerinde de *karbojen* (oksijen içinde %5-40 karbondioksit) önerilmektedir. Zayıf solunumu olanlarda oral teofilin tedavisi, özellikle geceleri sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ve kilo alımından ve benzodiazepin türevleri ile opiatlardan kaçınmak önerilmektedir. Apnöstik solunum (her inspirasyondan sonra apne olması) yapanlarda ise apne tedavisinde ilk tercih oral buspiron tedavisidir.²²

Ağır klinik durumlara yol açabilen Valsalva manevrasının tedavisinde risperidon ve pipamperon tercih edilen ilaçlardır.²²

Prognoz

Rett sendromlu hastalar orta ve ileri yaşlara kadar yaşayabilirler, ancak yaşam beklentisi daha kısa ve ani ölüm riski topluma oranla daha fazladır.⁶⁷ Beyin sapı otonomik bozukluğa bağlı olarak gelişen solunum yetmezliği, apne ve kardiyak aritmiler ani ölüme yol açan nedenlerden olabileceği düşünülmektedir.⁶⁸

Kerr ve arkadaşlarının⁶⁹ çalışmasında Rett sendromlu hastalarda yıllık ölüm hızı %1,2 olarak bulunmuştur ve bu ölümlerin %26'sı beklenmedik ve açıklanamayan ölümlerdir. Bu ölümlerin %48'i düşkün hastalarda gözlenirken, %13'ü doğal nedenlere, %13'ü ise ağır nöbetlere bağlanmış, %26'sı ise ani ve nedeni bulunamayan ölüm olarak sınıflanmıştır.

Gelecek Tedaviler

Günümüzde Rett sendromunun özgül tedavisine ilişkin çalışmalar devam etmektedir. Mecp2 null mutasyonu olan farelerde yapılan çalışmalarda, genin yeniden ekspresyonu ve etkilenmiş nöronal fonksiyonların artırılması amacıyla kullanılan ve üzerinde en çok çalışılan yeni ve özgül ajanlar arasında statin türevi ilaçlar, rekombinan insan IGF-1, kan-beyin engelini etkili şekilde geçebilen $\beta 2$ adrenerejik reseptör agonistler ve BDNF salınımını düzenleyen bazı enzimler bulunmaktadır.⁷⁰⁻⁷⁶

KAYNAKLAR

1. Rett A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. Wien Med Wochenschr 1966; 116: 723-726.

2. Bienvenu T, Philippe C, De Roux N, et al. The incidence of Rett syndrome in France. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 372-375.
3. Hagberg B. Rett's syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 405-408.
4. Kerr AM, Stephenson JB. Rett's syndrome in the west of Scotland. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 579-582.
5. Leonard H, Bower C, English D. The prevalence and incidence of Rett syndrome in Australia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; 6 (Suppl 1): 8-10.
6. Suzuki H, Hirayama Y, Arima M. Prevalence of Rett syndrome in Tokyo. *No To Hattatsu* 1989; 21: 430-433.
7. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68: 944-950.
8. Einspieler C, Kerr AM, Prechtel HF. Is the early development of girls with Rett disorder really normal? *Pediatr Res* 2005; 57(5 Pt 1): 696-700.
9. 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.
10. Smeets EE, Pelc K, Dan B. Rett Syndrome. *Mol Syndromol* 2012; 2: 113-127.
11. Tarquinio DC, Motil KJ, Hou W, et al. Growth failure and outcome in Rett syndrome: specific growth references. *Neurology* 2012; 79: 1653-1661.
12. Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, et al. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 292-298.
13. Budden S, Meek M, Henighan C. Communication and oral-motor function in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 51-55.
14. Sigafos J, Kagohara D, van der Meer L, et al. Communication assessment for individuals with Rett syndrome: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord* 2011; 5: 692-700.
15. Woodyatt G, Ozanne A. Communication abilities and Rett syndrome. *J Autism Dev Disord* 1992; 22: 155-173.
16. FitzGerald PM, Jankovic J, Percy AK. Rett syndrome and associated movement disorders. *Mov Disord* 1990; 5: 195-202.
17. Dolce A, Ben-Zeev B, Naidu S, Kossoff EH. Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists. *Pediatr Neurol* 2013; 48: 337-345.
18. Glaze DG, Percy AK, Skinner S, et al. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology* 2010; 74: 909-912.
19. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr* 2001; 90: 34-39.
20. Young D, Nagarajan L, de Klerk N, Jacoby P, Ellaway C, Leonard H. Sleep problems in Rett syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 609-616.
21. Marcus CL, Carroll JL, McColley SA, et al. Polysomnographic characteristics of patients with Rett syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 218-224.
22. Julu PO, Kerr AM, Apartopoulos F, et al. Characterisation of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. *Arch Dis Child* 2001; 85: 29-37.
23. Julu PO, Engerström IW, Hansen S, et al. Cardiorespiratory challenges in Rett's syndrome. *Lancet* 2008; 371: 1981-1983.
24. Julu PO, Kerr AM, Hansen S, Apartopoulos F, Jamal GA. Immaturity of medullary cardiorespiratory neurones leading to inappropriate autonomic reactions as a likely cause of sudden death in Rett's syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 77: 464-465.
25. Naidu S, Chatterjee S, Murphy M, Uematsu S, Phillapart M, Moser H. Rett syndrome: new observations. *Brain Dev* 1987; 9: 525-528.
26. Guideri F, Acampa M, Hayek G, Zappella M, Di Perri T. Reduced heart rate variability in patients affected with Rett syndrome. A possible explanation for sudden death. *Neuropediatrics* 1999; 30: 146-148.
27. Ellaway CJ, Sholler G, Leonard H, Christodoulou J. Prolonged QT interval in Rett syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 80: 470-472.
28. Ager S, Fyfe S, Christodoulou J, Jacoby P, Schmitt L, Leonard H. Predictors of scoliosis in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2006; 21: 809-813.
29. Downs J, Bebbington A, Woodhead H, et al. Early determinants of fractures in Rett syndrome. *Pediatrics* 2008; 121: 540-546.
30. Cuddapah VA, Pillai RB, Shekar KV, et al. Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome. *J Med Genet* 2014; 51: 152-158.
31. Neul JL, Fang P, Barrish J, et al. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1313-1321.
32. Adegbola AA, Gonzales ML, Chess A, LaSalle JM, Cox GF. A novel hypomorphic MECP2 point mutation is associated with a neuropsychiatric phenotype. *Hum Genet* 2009; 124: 615-623.
33. 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 Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 293-297.
34. Renieri A, Mari F, Mencarelli MA, et al. Diagnostic criteria for the Zappella variant of Rett syndrome (the preserved speech variant). *Brain Dev* 2009; 31: 208-216.
35. Hanefeld F. The clinical pattern of the Rett syndrome. *Brain Dev* 1985; 7: 320-325.
36. Artuso R, Mencarelli MA, Polli R, et al. Early-onset seizure variant of Rett syndrome: definition of the clinical diagnostic criteria. *Brain Dev* 2010; 32: 17-24.

37. Ariani F, Hayek G, Rondinella D, et al. FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 89-93.
38. Philippe C, Amsellem D, Francannet C, et al. Phenotypic variability in Rett syndrome associated with FOXP1 mutations in females. *J Med Genet* 2010; 47: 59-65.
39. Hagberg B, Rasmussen P. "Forme fruste" of Rett syndrome--a case report. *Am J Med Genet Suppl* 1986; 1: 175-181.
40. Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron* 2007; 56: 422-437.
41. Zappella M. The Rett girls with preserved speech. *Brain Dev* 1992; 14: 98-101.
42. Hagberg B, Goutières F, Hanefeld F, Rett A, Wilson J. Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain Dev* 1985; 7: 372-373.
43. Kerr AM, Nomura Y, Armstrong D, et al. Guidelines for reporting clinical features in cases with MECP2 mutations. *Brain Dev* 2001; 23: 208-211.
44. Ellaway C, Christodoulou J. Rett syndrome: clinical update and review of recent genetic advances. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 419-426.
45. Tan WH, Bird LM, Thibert RL, Williams CA. If not Angelman, what is it? A review of Angelman-like syndromes. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 975-992.
46. Ramocki MB, Tavyev YJ, Peters SU. The MECP2 duplication syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1079-1088.
47. Giurgea I, Missirian C, Cacciagli P, et al. TCF4 deletions in Pitt-Hopkins syndrome. *Hum Mutat* 2008; 29: E242-251.
48. Zweier C, Sticht H, Bijlsma EK, et al. Further delineation of Pitt-Hopkins syndrome: phenotypic and genotypic description of 16 novel patients. *J Med Genet* 2008; 45: 738-744.
49. Marangi G, Ricciardi S, Orteschi D, et al. Proposal of a clinical score for the molecular test for Pitt-Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 1604-1611.
50. Christianson AL, Stevenson RE, van der Meyden CH, et al. X linked severe mental retardation, craniofacial dysmorphism, epilepsy, ophthalmoplegia, and cerebellar atrophy in a large South African kindred is localised to Xq24-q27. *J Med Genet* 1999; 36: 759-766.
51. Schroer RJ, Holden KR, Tarpey PS, et al. Natural history of Christianson syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 2775-2783.
52. Gilfillan GD, Selmer KK, Roxrud I, et al. SLC9A6 mutations cause X-linked mental retardation, microcephaly, epilepsy, and ataxia, a phenotype mimicking Angelman syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1003-1010.
53. Kleefstra T, van Zelst-Stams WA, Nillesen WM, et al. Further clinical and molecular delineation of the 9q subtelomeric deletion syndrome supports a major contribution of EHMT1 haploinsufficiency to the core phenotype. *J Med Genet* 2009; 46: 598-606.
54. Willemsen MH, Vulto-van Silfhout AT, Nillesen WM, et al. Update on Kleefstra Syndrome. *Mol Syndromol* 2012; 2: 202-212.
55. Garavelli L, Mainardi PC. Mowat-Wilson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 42.
56. Evans E, Einfeld S, Mowat D, Taffe J, Tonge B, Wilson M. The behavioral phenotype of Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 358-366.
57. Lund C, Brodtkorb E, Nakken KO. [Lennox-Gastaut syndrome--course and treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011; 131: 24-27.
58. Dulac O, N'Guyen T. The Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 7): S7-S17.
59. Ellaway CJ, Peat J, Williams K, Leonard H, Christodoulou J. Medium-term open label trial of L-carnitine in Rett syndrome. *Brain Dev* 2001; 23 (Suppl 1): S85-S89.
60. Glaze DG, Percy AK, Motil KJ, et al. A study of the treatment of Rett syndrome with folate and betaine. *J Child Neurol* 2009; 24: 551-556.
61. Hanks SB. Motor disabilities in the Rett syndrome and physical therapy strategies. *Brain Dev* 1990; 12: 157-161.
62. Aron M. The use and effectiveness of elbow splints in the Rett syndrome. *Brain Dev* 1990; 12: 162-163.
63. Krajnc N, Župančič N, Oražem J. Epilepsy treatment in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2011; 26: 1429-1433.
64. Liebhauer GM, Riemann E, Baumeister FA. Ketogenic diet in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2003; 18: 74-75.
65. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 186-192.
66. Egger J, Hofacker N, Schiel W, Holthausen H. Magnesium for hyperventilation in Rett's syndrome. *Lancet* 1992; 340: 621-622.
67. Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5(6 Suppl): 118B-121B.
68. Byard RW. Forensic issues and possible mechanisms of sudden death in Rett syndrome. *J Clin Forensic Med* 2006; 13: 96-99.
69. Kerr AM, Armstrong DD, Prescott RJ, et al. Rett syndrome: analysis of deaths in the British survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; 6 (Suppl 1): 71-74.
70. Buchovecky CM, Turley SD, Brown HM, et al. A suppressor screen in Mecp2 mutant mice implicates cholesterol metabolism in Rett syndrome. *Nat Genet* 2013; 45: 1013-1020.
71. Pfrieger FW. Role of cholesterol in synapse formation and function. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1610: 271-280.
72. Sticozzi C, Belmonte G, Pecorelli A, et al. Scavenger receptor B1 post-translational modifications in Rett syndrome. *FEBS Lett* 2013; 587: 2199-2204.
73. Castro J, Garcia RI, Kwok S, et al. Functional recovery with recombinant human IGF1 treatment in a mouse model of Rett Syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 9941-9946.

74. Ide S, Itoh M, Goto Y. Defect in normal developmental increase of the brain biogenic amine concentrations in the *mecp2*-null mouse. *Neurosci Lett* 2005; 386: 14-17.
75. Mellios N, Woodson J, Garcia RI, et al. β 2-Adrenergic receptor agonist ameliorates phenotypes and corrects microRNA-mediated IGF1 deficits in a mouse model of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 9947-9952.
76. Xu X, Kozikowski AP, Pozzo-Miller L. A selective histone deacetylase-6 inhibitor improves BDNF trafficking in hippocampal neurons from *Mecp2* knockout mice: implications for Rett syndrome. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 68.