

КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА СА РЕТОВИМ СИНДРОМОМ: СЕРИЈА СЛУЧАЈЕВА

Александра Дутина, Ивана Сташевић Карличић,
Милена Сташевић, Игор Грбић, Јелена Ђорђевић

Клиника за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, Београд

THE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH RETT SYNDROME: CASE SERIES

Aleksandra Dutina, Ivana Stašević Karličić,
Milena Stašević, Igor Grbić, Jelena Đorđević

Clinic for Psychiatric Disorders "Dr Laza Lazarević", Belgrade

Примљен/Received: 30.3.2016.

Прихваћен/Accepted: 8.4.2016.

ABSTRACT

Rett syndrome is a neurodevelopmental disorder caused by mutation in the gene MECP2 on the X chromosome. The main clinical characteristics are breathing disorders, epileptic seizures, scoliosis, walking disability and constipation with frequent growth failure and malnutrition. Our transversal study included 29 female patients with Rett syndrome treated in the Institute for Mother and Child Health Care "Dr Vukan Čupić" in Belgrade. The patients were anthropometrically measured by their height and weight and calculating body mass index. The degree of scoliosis, the frequency of epileptic seizures, walking ability and grade of respiratory dysfunction were assessed based on the clinical scales for disease severity estimation. The statistical data analysis was done in the software package PASW Statistics 18. The average age of the patients was 145.5 ± 90.1 months. The average height was 125.2 ± 22.1 cm, the average weight 27.6 ± 12.3 kg, and the average body mass index was 16.6 ± 3.5 kg/m². The average z scores for height, weight and BMI-for-age were statistically significantly lower in comparison to general population, which is given with negative z scores. There was the statistically significant negative

coorelation between the age of patients and the average z scores for height-for-age ($r = -0.464$ $p = 0.011$), weight-for-age ($r = -0.433$ $p = 0.019$) and BMI-for-age ($r = -0.433$ $p = 0.019$). The statistically significant negative coorelation was found between the degree of scoliosis and the average z scores for height and weight-for-age, but not with the average z score for BMI-for-age.

The growth failure and malnutrition represent significant problems which are found in Rett syndrome. The detection of factors affecting the growth and nutrition in patients with Rett syndrome could greatly contribute to the improvement of the quality of life in the patients with Rett syndrome and perhaps lead to the correction of the approach of symptomatic and supportive therapy.

Key words: Rett syndrome, growth, scoliosis, epileptic seizures.

САЖЕТАК

Ретов синдром представља неуроразвојни поремећај узрокован мутацијом MECP2 гена на X хромозому. Основни елементи клиничке слике су: поремећаји дисања, епилептички на-

пади, сколиоза, поремећаји хода и констипација, уз честу појаву застоја у расту и неухрањености.

Наша трансверзална студија обухватила је 29 пацијенткиња са Ретовим синдромом лечених у Институту за мајку и дете „Др Вукан Чупић“ у Београду. Извршена је антропометријска обрада на основу мерења телесне висине, телесне тежине и израчунавања индекса телесне масе пацијенткиња. Степен сколиозе, учесталост епилептичких напада, покретљивост и тежина респираторне дисфункције процењивани су на основу клиничких скала за одређивање тежине обољења. Статистичка обрада података обављена је у софтверском пакету PASW Statistics 18.

Просечан узраст пацијенткиња био је $145,5 \pm 90,1$ месеци. Просечна висина била је $125,2 \pm 22,1$ cm, просечна телесна маса $27,6 \pm 12,3$ kg, а просечни индекс телесне масе $16,6 \pm 3,5$ kg/m². Просечни z скорови за телесну висину, масу и BMI за узраст били су статистички значајно нижи у односу на општу популацију, што је изражено негативним z скоровима. Нађена је статистички значајна негативна повезаност између старости пацијенткиња и просечних z скорова за телесну висину за узраст ($r = -0,464$ $p = 0,011$), масу за узраст ($r = -0,433$ $p = 0,019$) и BMI за узраст ($r = -0,433$ $p = 0,019$). Степен сколиозе је био статистички значајно негативно повезан са просечним z скоровима за телесну висину и масу за узраст, али не и са просечним z скором за BMI за узраст.

Застој у расту и неухрањеност представљају значајне проблеме који се јављају у оквиру Ретовог синдрома. Откривање фактора од којих зависе раст и ухрањеност значајно би допринело унапређењу квалитета живота болесница са Ретовим синдромом и омогућило евентуалну корекцију приступа симптоматској и другој супортивној терапији.

Кључне речи: Ретов синдром, раст, сколиоза, епилептички напади.

УВОД

Ретов синдром представља неуроразвојни поремећај, преодминантно деце женског пола, узрокован мутацијом MECP2 гена на X хромозому¹⁻⁴. Главне клиничке манифестације Ретовог синдрома су: прогресивна психомоторна детериорација после почетног нормал-

ног развоја, понашање слично аутистичном, стереотипни покрети руку, поремећај хода, епилептички напади и стечена микроцефалија¹.

Посматрањем 50 случајева Ретовог синдрома у Шведској током низа година, ради лакшег праћења болесница конструисан је систем клиничких стадијума болести, који показује карактеристичан редослед јављања симптома и знакова у класичном Ретовом синдрому^{5,6}. Први, стадијум стагнације, у узрасту од 6. до 18. месеца живота, карактерише неспецифични застој у развоју психомоторних функција. Следи други, брзи деструктивни стадијум, у узрасту до четврте године живота, у којем болеснице губе однос са околином, уз развој деменције и губитак стечених способности употребе руку и говора. Следећи стадијум је псеудостационарни; настаје у предшколском и раном школском узрасту, са трајањем од неколико година. На крају, болеснице улазе у стадијум касне моторне детериорације, који траје деценијама, са доминантном мишићном слабашћу, мршављењем, спастицитетом и знацима лезије доњег моторног неурона са последичном непокретношћу.

Основни елементи клиничке слике су: поремећаји дисања³, епилептички напади⁷, сколиоза⁸⁻¹⁰, поремећаји хода и констипација³, уз честу појаву застоја у расту и неухрањености¹¹⁻¹⁷. Разлози због којих се јављају застој у расту и неухрањеност нису у потпуности расветљени, али се сматра да је развој ових поремећаја мултифакторијалне природе.

Циљ овог рада била је процена стања ухрањености и соматског раста пацијенткиња са Ретовим синдромом, као и испитивање утицаја учесталости епилептичких напада, степена сколиозе, тежине респираторне дисфункције, покретљивости и констипације на ухрањеност и раст, као фактора са потенцијалним посредним утицајем.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Наша трансверзална студија обухватила је 29 пацијенткиња са Ретовим синдромом лечених у Институту за мајку и дете „Др Вукан Чупић“ у Београду, у периоду од октобра 2008. до јануара 2010. године. Клиничка дијагноза је постављена на основу модификованих критеријума Харберга и сарадника³.

Извршена је антропометријска обрада на основу мерења телесне висине (TV), телесне масе (TM) и израчунавања индекса телесне масе (BMI) пацијенткиња. Висина пацијенткиња

мерена је стандардним и лежећим стадиометром, а маса пацијенткиња медицинском децималном вагом. За антропометријску процену пацијенткиња одређивани су z скорови за TV, TM и BMI, стандардизовани за узраст према стандардима Центра за контролу болести и превенцију¹⁸.

Степен сколиозе, учесталост епилептичких напада, покретљивост и тежина респираторне дисфункције процењивани су на основу клиничких скала за одређивање тежине обољења, препоручених од стране Истраживачког центра за ретке болести при UAB-CIRC¹⁹. Процену учесталости епилептичких напада (нема, једном месечно, једном месечно до недељно, једном недељно, више пута недељно), покретљивости (не стоји, стоји уз помоћ, самостално стоји, хода уз помоћ, самостално хода), тежине респираторне дисфункције (без респираторне дисфункције, минимална хипервентилација и/или апнеа (<10% времена), интермитентна хипервентилација и/или апнеа (<50% времена), константна хипервентилација и/или апнеа без цијанозе, константна хипервентилација и/или апнеа са цијанозом) и присуства констипације (има, нема), давали су родитељи пацијенткиња, док је степен сколиозе одређиван на основу клиничког прегледа, РА и латералне радиографије кичменог стуба. Анализом радиографских снимака одређиван је степен кривине по Cobb, ротација пршљенских тела и коштана зрелост пацијенткиња (напредовање осификације епифизе карличне кости или осификација прстенастих апофиза тела пршљена).

Подаци су представљени методама дескриптивне статистике (аритметичка средина ± стандардна девијација, стандардизоване z-вредности, релативне фреквенције). За поређења су коришћени Студент-ов t-тест и Pearson-ова линеарна корелација за параметарска обележја, као и Spearman-ова корелација ранга за непараметарска обележја. Праг статистичке значајности постављен је на 0,05. Статистичка обрада података обављена је у софтверском пакету PASW Statistics 18 (SPSS Inc, Chicago, IL). Стандардизоване z-вредности антропометријских параметара израчуна-те су ламбда-ми-сигма методом (16), помоћу софтвера Epi Info v 3.5.1 (CDC, Atlanta, GA).

РЕЗУЛТАТИ

Просечан узраст пацијенткиња (N=29) био је 145,5±90,1 месеци. Просечна висина била је

125,2±22,1cm, просечна телесна маса 27,6±12,3kg, а просечни BMI 16,6±3,5kg/m².

Клиничке карактеристике пацијенткиња представљене су у Табели 1.

Табела 1. Клиничке карактеристике пацијенткиња са Ретовим синдромом

		n	%
дисање	без респираторне дисфункције	2	7,1
	минимална хипервентилација и/или апнеа (<10% времена)	10	35,7
	интермитентна хипервентилација и/или апнеа (50% времена)	13	46,4
	константна хипервентилација и/или апнеа без цијанозе	2	7,1
	константна хипервентилација и/или апнеа са цијанозом	1	3,6
констипација	не	14	48,3
	да	15	51,7
сколиоза	не	12	41,4
	<20	4	13,8
	20-40	4	13,8
	40-60	6	20,7
	>60	3	10,3
епилептички напади	не	18	62,1
	месечно	7	24,1
	месечно до недељно	0	0,0
	недељно	3	10,3
	више пута недељно	1	3,4
покретљивост	не стоји	9	31,0
	стоји уз помоћ	3	10,3
	самостално стоји	0	0,0
	хода уз помоћ	6	20,7
	самостално хода	11	37,9

Просечни z скорови за телесну висину, масу и BMI за узраст пацијенткиња са Ретовим синдромом били су статистички значајно нижи у односу на општу популацију, што је изражено негативним z скоровима (Табела 2).

Табела 2. Просечни z скорови за телесну висину за узраст, телесну масу за узраст и BMI за узраст

	Test Value = 0					
	t	df	p	M	CI95%	
					Lower	Upper
BMI за узраст	-3,20	28	0,003	-1,31	-2,15	-0,47

Телесна висина за узраст	-5,35	28	0,000	-1,74	-2,41	-1,08
Телесна маса за узраст	-3,73	28	0,001	-2,64	-4,09	-1,19

Нађена је статистички значајна негативна повезаност између старости пацијенткиња и просечних z скорова за телесну висину за узраст ($r=-0,464$ $p=0,011$) (График 1), масу за узраст ($r=-0,433$ $p=0,019$) (График 2) и ВМI за узраст ($r=-0,433$ $p=0,019$) (График 3).

График 1. Корелација између година пацијенткиња и просечног z скорa за телесну висину за узраст

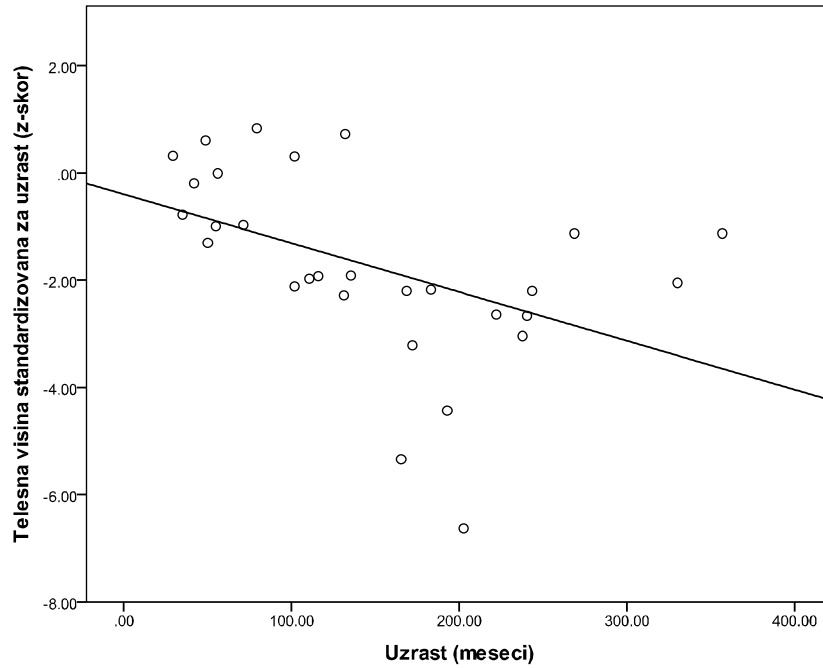


График 2. Корелација између година пацијенткиња и просечног z скорa за телесну масу за узраст

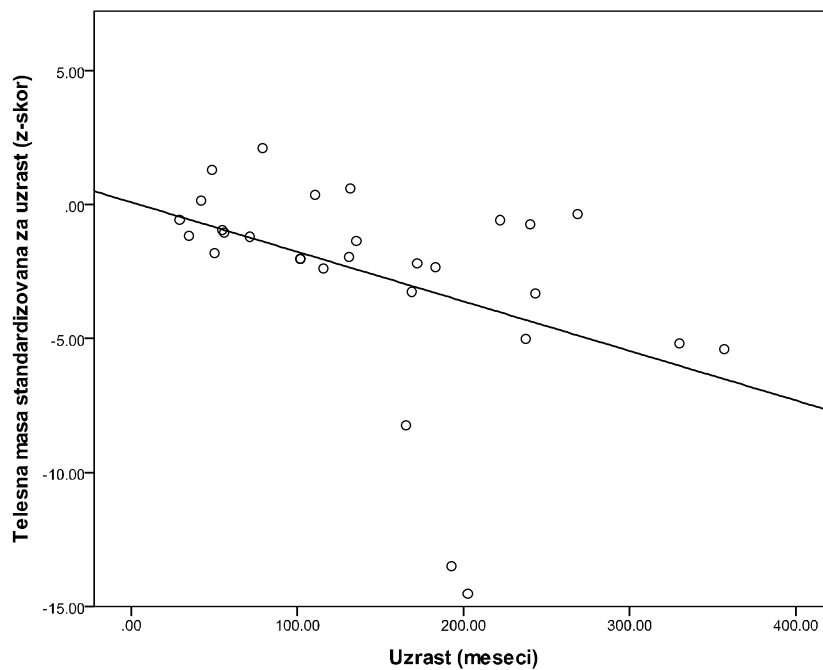
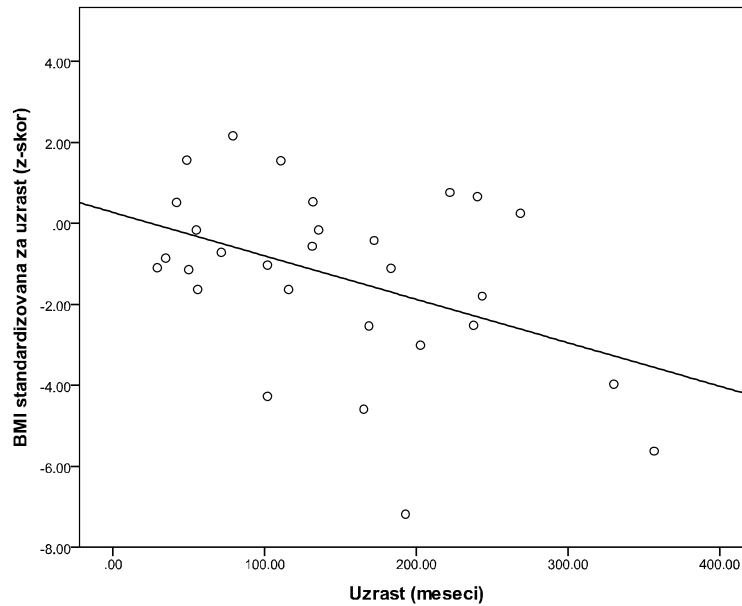


График 3. Корелација између година пацијенткиња и просечног z скора за ВМІ за узраст



Није нађена статистички значајна повезаност између просечних z скорова за телесну висину, масу и ВМІ за узраст и учесталости епилептичких напада, покретљивости, тежине респираторне дисфункције и присуства констипације. Степен сколиозе је био статистички значајно негативно повезан са просечним z скоровима за телесну висину и масу за узраст, али не и са просечним z скором за ВМІ за узраст (Табеле 3 и 4).

Табела 3. Корелације између просечних z скорова за телесну висину, масу и ВМІ за узраст и тежине респираторне дисфункције, степена сколиозе, учесталости епилептичких напада и покретљивости

		дисање	сколиоза	епилептички напади	покретљивост
ВМІ за узраст	r	0,088	-0,297	0,000	0,117
	p	0,656	0,117	1,000	0,544
	N	28	29	29	29
ТВ за узраст	r	0,142	-0,425	-0,125	0,221
	p	0,472	0,022	0,518	0,249
	N	28	29	29	29
ТМ за узраст	r	0,140	-0,405	-0,010	0,132
	p	0,477	0,029	0,958	0,496
	N	28	29	29	29

r - Спирманов коефицијент корелације;

N - број испитаника

Табела 4. Разлика између просечних z скорова антропометријских параметара пацијенткиња са и без констипације

	t-test		
	t	df	p
ВМІ за узраст			
ТВ за узраст	1,485	27	0,149
ТТ за узраст	2,093	16,619	0,052

ДИСКУСИЈА

Наша студија је показала да су просечни z скорови за телесну висину, масу и ВМІ за узраст пацијенткиња са Ретовим синдромом били статистички значајно нижи у односу на општу популацију, што је у сагласности са подацима из доступне литературе^{12,20-22}.

Нађена је статистички значајна повезаност између узраста и просечног z скора за телесну висину, масу и ВМІ за узраст. Примећено је да су пацијенткиње у односу на општу популацију временом постепено заостајале у расту и развоју. Статистички значајна негативна корелација између узраста и масе нађена је и у истраживању и сар.^{12,23}

Епилептички напади, поремећаји дисања, сколиоза, смањена покретљивост и констипација често су део клиничке слике Ретовог синдрома²⁴. У нашој студији 37,9 % пацијенткиња је имало епилепсију, 92,9 % поремећаје дисања, 58,6 % сколиозу, 62,1 % смањену покретљивост, а 51,7 % констипацију. Слични

резултати су нађени и у студијама страних аутора^{25, 26}.

У нашој студији, учесталост епилептичких напада, степен покретљивости, тежина респираторних поремећаја и присуство констипације нису били статистички значајно повезани са просечним вредностима z скорова антропометријских параметара. Међутим, једна аустралијска студија рађена на узорку од 201 пацијенткиње са Ретовим синдромом, показала је да су већи степен респираторне дисфункције и мања покретљивост у корелацији са нижим z скоровима за телесну висину, масу и ВМИ за узраст²⁰. Сматра се да би поремећаји дисања могли да утичу на отежан унос хране и повећан утрошак енергије и последично негативно доприносили расту и ухрањености. Мада би се код пацијенткиња са мањом покретљивошћу очекивао мањи утрошак енергије и позитивно деловање на раст и ухрањеност, добијени резултати у овој студији сугеришу повезаност са другим факторима који у садејству утичу на развој неухрањености и застој у расту¹².

Наше истраживање показало је статистички значајну негативну повезаност степена сколиозе и z скорова за телесну висину и масу за узраст, односно - пацијенткиње са већим степеном сколиозе су биле неухрањеније и ниже у односу на очекиване вредности за тај узраст. Ова негативна повезаност није постојала између степена сколиозе и z скорова за ВМИ за узраст. У студији шведских аутора⁸, испитивањем корелације степена сколиозе и узраста, односно степена сколиозе и година старости, показано је да развој сколиозе више зависи од стадијума болести него од узраста. Развој неурогене сколиозе указује на прогресију болести, тако да се на основу наших резултата може закључити да су пацијенткиње са тежом клиничком сликом и већим степеном сколиозе биле ниже и неухрањеније у односу на узраст. Наш налаз није у сагласности са резултатима студије Oddy и сар., који нису нашли статистички значајну повезаност степена сколиозе и z скорова испитиваних антропометријских показатеља¹⁰.

ЗАКЉУЧАК

Застој у расту и неухрањеност представљају значајне проблеме који се јављају у оквиру Ретовог синдрома. Неке будуће студије које би се бавиле откривањем фактора од којих зависе раст и ухрањеност пацијенткиња са Ретовим синдромом, значајно би допринеле

унапређењу квалитета живота болесница и омогућиле евентуалну корекцију приступа симптоматској и другој супортивној терапији.

REFERENCES

1. Trevathan, E., Moser, H.W.: Diagnostic criteria for rett syndrome, *Annals of Neurology* 1988; 23: 425-8.
2. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in x-linked mecp2, encoding methyl-cpg-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-8.
3. 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: 471-9.
4. Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, Malicki DM, Tran CQ, Dahle EJ, et al. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol*. 2000; 47(5): 670-9.
5. Hagberg, B., Witt-Engerstrom, I.: Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age toward adolescence, *Am Journ Med Genetics* 1986; 24 : 47-59.
6. Kerr, A.M., Stephenson, J.B.P.: Rett syndrome in the west scotland, *Brit Med J* 1985; 291-379.
7. Jian L, Nagarajan L, de Klerk N, et al. Seizures in Rett syndrome: an overview from a one-year calendar study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007; 11(5): 310-7.
8. Lidström, Jan; Stokland, Eira; Hagberg, Bengt: Scoliosis in Rett Syndrome: Clinical and Biological Aspects. *Spine* 1994; 19(14): 1632-5.
9. Ager S, Fyfe S, Christodoulou J, Jacoby P, Schmitt L, Leonard H. Predictors of scoliosis in Rett syndrome. *J Child Neurol*. 2006; 21(9): 809-13.
10. Tarquinio DC, Motil KJ, Hou W, Lee H-S, Glaze DG, Skinner SA, et al. Growth failure and outcome in Rett syndrome Specific growth references. *Neurology*. 2012; 79(16): 1653-61.
11. Schultz R, Glaze D, Motil K, et al. Hand and foot growth failure in Rett syndrome. *J Child Neurol* 1998; 13: 71-4.
12. Reilly S, Cass H. Growth and nutrition in Rett syndrome. *Disabil Rehabil* 2001; 23: 118-28.
13. Isaacs JS, Murdock M, Lane J, et al. Eating difficulties in girls with Rett syndrome compared with other developmental disabilities. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 224-30.
14. Motil KJ, Schultz RJ, Wong WW, et al. Increased energy expenditure associated with repetitive involuntary movement does not contribute to growth failure in girls with Rett syndrome. *J Pediatr* 1998; 132: 228-33.
15. Motil KJ, Schultz R, Brown B, et al. Altered energy balance may account for growth failure in Rett Syndrome. *J Child Neurol* 1994; 9: 315-19.
16. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992; 11: 1305-19.
17. Brooks J, Day S, Shavelle R, Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral

-
- palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics* 2011; 128: e299-e307.
18. Centers for Disease Control. National Health and Nutrition Examination Survey. CDC Growth Charts: United States. Percentile Data files with LMS Values, <http://www.cdc.gov>
 19. UAB Civitan International Research Center, <http://www.circ.uab.edu>
 20. Oddy WH, Wbb KG, Baikie G, et al. Feeding experiences and growth status in a Rett syndrome population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(5): 582-90
 21. Oddy WH, Wbb KG, Baikie G, et al. Feeding experiences and growth status in a Rett syndrome population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(5): 582-90
 22. Rosman NP, Tarquinio DC, Datsersis M, Hou W, Mannhein GB, Emigh CE, et al. Postnatal-onset microcephaly: pathogenesis, patterns of growth, and prediction of outcome. *Pediatrics* 2001; 127: 665-71.
 23. Platte P, Jaschke H, Herbert C, Korenke GC. Increased resting metabolic rate in girls with Rett syndrome compared to girls with developmental disabilities. *Neuropediatrics* 2001; 42: 179-82.
 24. Han ZA, Jeon HR, Kim SW, Park JY, Chung HJ. Clinical Characteristics of Children with Rett Syndrome. *Ann Rehabil Med* 2012; 36: 334-9.
 25. Riise R, Brox JI, Sorensen R, Skjeldal OH. Spinal deformity and disability in patients with Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 653-7.
 26. Kopp SE. Scoliosis and Rett syndrome *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 582-3.