

# Retts syndrom – ett egenartat handikapp som drabbar flickor

Aktuell västsvensk uppföljning genom 25 år

**Intensiv forskning pågår idag internationellt för att klarlägga Retts syndrom. Detta är en svårt invalidiserande utvecklingsjukdom som drabbar småflickor i 1–1,5-årsåldern. Dessa blir sedan gravt flerhandikappade för resten av livet. Aktuellt läge – kliniskt, neurobiologiskt och genetiskt – redovisas. Socialmedicinska erfarenheter och vårdsynpunkter ges från uppföljning av en västsvensk serie av 54 fall med åldersspridning 5–57 år.**

Hur kan det komma sig att en till synes tidigare normalutvecklad liten flicka vid 1–1,5 års ålder, oväntat och utan påvisbar anledning, förlorar all lekförmåga, all förvärvad finmotorisk färdighet, redan inlärd ord, allt intresse för omgivningen och går in i en kontaktförändrad dimvärld? Än mer, hur kan samma flicka något år senare spontant börja »komma tillbaka» i kontakten, dock nu utvecklingsmässigt och neurologiskt flerhandikappad, därefter leva så långt upp i medelåldern eller ända upp i hög ålder utan belägg för biologiskt fortskridande hjärnsjukdom? Och ytterligare, varför drabbas bara ett kön, småflickor i en ödesbestämmd utvecklingsålder? Detta är – i »Hjärnans år» – neurologiska gåtor [1], som nu håller på att successivt klarna.

## Författare

**BENGT HAGBERG**

professor emeritus, barnneurolog-konsult, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, SU/Östra Sjukhuset, Göteborg.

**MARIE BERG**

socionom, fil kand i sociologi, Handikappförvaltningen Västra Götaland, Västra Frölunda

**ULF STEFFENBURG**

med dr, överläkare, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, SU/Östra Sjukhuset, Göteborg.

**Tabell I.** Aktuell Rett-serie avseende patienter 5 år och äldre i hela Sverige respektive Väst-sverige. <sup>1)</sup> Avlidna vid 12, 12, 16, 17, 24, 27, 31, 34 respektive 35 års ålder.

Födelseår	Hela Sverige	Projekt Västsverige,	därav avlidna
1987–1994	44	12	0
1978–1986	47	11	0
1938–1977	105	31	9 <sup>1)</sup>
Totalt	196	54	9/54

## Hur många?

I Sverige är Retts syndrom (RS) den näst Downs syndrom största biologiska enskilda entiteten bakom grav utvecklingsstörning hos det kvinnliga könet, med prevalensen minst 1:10 000 födda flickor i sydvästra Sverige [2]. Samma prevalens har redovisats bl a från Skottland [2]. Tillståndet tycks finnas över hela världen, i alla raser. Detta står klart sedan man väl blivit uppmärksam på den egenartade och diagnostiskt inte helt enkla bilden. Antalet idag i hela Sverige diagnostiserade RS-flickor och -kvinnor framgår av Tabell I. Geografiska skillnader i prevalens inom samma land finns bl a klart påvisade från Norge [3].

## Historik

Syndromet beskrevs första gången 1966 i Wien av Andreas Rett i en liten fristående skrift på tyska och med hyperamonemi angivet som karaktéristikum i titeln [4]. Den biokemiska avvikelser visade sig senare bero på ett provförvaringsfel, och författarens noggranna kliniska dokumentation blev underskattad och alltför länge okänd internationellt. I slutfasen av en kollaborativ studie av 32 kliniskt säregna, utvecklingshandikappade flickor från Sverige, Frankrike och Portugal, publicerad i USA 1983 [5], upptäcktes av en ren tillfällighet Andreas Retts arbete. Syndromet fick då, helt berättigat, hans namn.

I Sverige har sjukdomen noterats sedan början av 1960-talet men under provisoriskt annat namn. Sedan 1985 har antalet vetenskapliga publikationer om syndromet stegrats för varje år och uppgår idag till över 1 000 kliniska och neurobiologiska forskningsrapporter. I USA har National Institutes of Health uppdraget att snarast låta klarlägga

sjukdomsgåtan, speciellt dess kliniska genetik.

## Orsak

Idag vet vi att RS torde vara en unik centralnervös utvecklingsjukdom, drabbande neurobiologiskt delikata kontakt- och nätstrukturer. Utvecklingsfelet slår till i sen fas av finare hjärnkonstruktion, huvudsakligen postnatalt men möjligen med start just före födelsen. Hjärnans komplexa »data-nät», dendrit- och synapsformationerna, är underutvecklade i ett torftigt virrvarr och det lagbundna kopplings- och kontaktnätet »felkopplat» [6]. Något stöd för grövre prenatala hjärnmissbildningar föreligger däremot ej.

Man letar i forskarvärlden efter ett förmodat bortfall eller en underfunktion av någon neurotrof faktor. Intensiv forskning har hitintills främst kartlagt viktiga sekundära avvikelser [7]. Helt färsk data från USA har hos RS-flickor visat ett med åldern avvikande utvecklingsmönster av glutamatreceptorer i hjärnan [8]. Detta kan vara början till ett genombrott i forskningen.

## Genetik

Tillgängliga data talar övertygande för att RS är en genetiskt betingad sjukdom, i sin typ av tidigare okänd karaktär. Transmissionen genom generationerna är sålunda fortfarande ofullständigt kartlagd. Enäggsstvingar har båda RS, i tvåäggspar blott den ena. En enda RS-kvinna, svensk [9], har fött ett barn, en flicka. Denna var vid minutiös klinisk uppföljning initialt normal som spädbarn, men utvecklade därefter i sedvanlig ålder en klassisk RS-bild. Hon är idag 10 år gammal.

Bland ett mycket litet fåtal gossar, beskrivna med sannolik klinisk RS-bild,

föreligger en överfrekvens av Klinefelter-karyotyp, dvs XXY. Anhopning av RS-flickor i geografiska kluster (med avlägsen känd ökad konsangvinitet) finns påvisad från flera länder, t ex Vestlandet kontra Østlandet i Norge [10]. Vidare har Åkesson och medarbetare i ett antal svenska genealogiska studier, som går tillbaka till slutet av 1700-talet, mejslat fram nio små isolerat belägna »Rett-byar», varifrån RS-härstamning generationer tillbaka föreligger [11].

Dessutom har påvisats en statistiskt ökad konsangvinitet, dock inte i föräldragenerationen men väl ytterligare ett par generationer tillbaka [11]. Den genetiska forskningen beträffande lokalisering och typ av förväntad defekt är intensiv. Alltmer har världens forskare idag centrerat sitt intresse till X-kromosomens långa arm, och på denna den mest distala ändan (Xq28) [12, 13].

### Det komplexa följd tillståndet

Vid »uppvaknandet», 1–1,5 år efter den märkliga utvecklings- och beteendemässiga tillbakagången, tycks handikappmönstret vara präglad för framtiden [14]. Detta mönster växlar från flicka till flicka. Förståndshandikappets grad på träningsskolenivå, de CP-liknande motoriska skademönstrens omfattning, den stundom alarmerande epilepsin – allt varierar på svåröverskådligt sätt. Bilden klarnar efter ytterligare 1–2 år. Den aktiva felkopplingsprocessen i hjärnan tycks då mer eller mindre passerad. Nu är det följd bilderna – nog så komplexa – som utformas. Hos den ena flickan kan då grovmotoriken visa sig vara tämligen väl bevarad, medan hos den andra rörelsehandikappet kan vara närmast totalt. Samtidigt kan kontakt och enkel kommunikation vara väl så bra eller bättre hos den senare.

Kvar står hos alla att finmotoriken förlorats i de till synes normala händerna. Apraxi, total eller subtotal, föreligger alltid. Den 50-åriga RS-kvinnan behåller i princip en profil i sitt handikappmönster som är mycket likartad den hon hade som 5-åring. Den slutliga livslängden tycks inte nödvändigtvis vara negativt påverkad. Den äldsta RS-kvinnan påträffad i Norden torde vara en dansk nu 76-årig dam [J Bieber-Nielsen, pers medd, Köpenhamn, 1999].

### Besvärande kunskapsbrist

Det är knappast förvånande att detta märkliga syndrom länge förblivit dolt i den sammantaget stora och mångfaceterade gruppen av mycket komplicerat utvecklingsstörda. Denna idag nosologiskt alltmer uppbenade grupp innehåller kanske något 1 000-tal ovanliga, många direkt sällsynta och märkliga tillstånd. Bl a följande skäl gör det särskilt angeläget att snarast dechiffrera

biologiskt och bekantgöra RS inom svensk sjukvård:

1. Dessa små RS-flickor är utvecklingsmässigt normala när de föds. Screening i nyföddhetsperioden och aktiv prevention skulle på sikt kanske ändå vara möjlig.

2. Dessa äldre RS-kvinnor lever i många decennier med en handikappbild som är så sällsynt komplex, men stundom inte bara hopplös. Denna bild bör vara känd, inte bara inom RS-familjerna utan också inom vården. Där brister idag information, utbildning och praktiskt kunnande särskilt inom den medicinska världen.

3. Vissa av dessa RS-kvinnor kommer i ungdomsåren in akut till sjukvården – stundom gång på gång – med märkliga smärttillstånd simulerande t ex »akut buk». Smärtorna tycks dock cerebralt genererade och upplevda utan att ha perifert organunderlag.

4. Möjligen kan RS-tillståndet visa sig ha vidare neurobiologiska implikationer än vi idag förstått. Sålunda har från Italien och Sverige nyligen karakteriserats en neuropsykiatrisk sidosgrupp, bättre fungerande och främst utmärkt av bibehållen talförmåga [15].

### Västsvenskt uppföljningsprojekt

I Västra Götaland finns på barnmedicinska sidan en mer än kvartsseklång klinisk erfarenhet av RS, såväl flickor som vuxna kvinnor. Det har då med dagens snabbt ökande vetande blivit angeläget att systematiskt följa upp och kartlägga handikappmönstret och långtidsproblematiken, inte minst den socialmedicinska situationen, för de vuxna RS-kvinnorna. Veterligt är vår region den internationellt enda som nu har tillräckligt lång överblick för att genomföra detta. Andreas Rett är död sedan ett par år. Det förefaller ej finnas förutsättningar i Österrike att idag genomföra motsvarande uppföljande fältstudier på basen av Retts kliniska serie från 1960- och 1970-talen.

I vår projektgrupp ingår Marie Berg, socionom med mångårig handikappfarefarenhet, Ulf Steffenburg, barnneurolog med forskning inom epilepsiproblematik hos utvecklingsstörda, samt Bengt Hagberg, projektledare och kontaktperson till familjerna. Här redogörs för uppföljande basdata och erfarenheter. Detaljerade socialmedicinska, epileptologiska och Rett-specifika neurologiska fynd är planerade för sammanställning i facktidsskrifter inom respektive områden.

### Patientserie, kliniska långtidsprofiler, mortalitet

Den aktuella RS-serien omfattar 54 flickor och kvinnor i åldrarna 5–57 år, varav 27 individer 20 år eller yngre och 27 21 år eller äldre. Geografiskt har västra Sverige i detta projekt avgränsats från

Värmland i norr till nordvästra Skåne i söder (Ängelholm), en total population om 2,1 miljoner invånare. Basdata har summerats i Tabell I. Den samlade mortaliteten genom åren har varit 9/54 (17 procent). Flertalet dödsfall har skett omärkligt nattetid, mestadels helt oväntat och gällt företrädesvis infektionsfria och opåverkade yngre kvinnor (medianålder 24 år). Detta är i överensstämmelse också med internationella erfarenheter. Man misstänker på basis av speciella PAD-fynd kardiella neuronala retledningsfel (felkopplingar även i hjärtats »nervsystem» analoga med dem i CNS) [7].

Den grovmotoriska kapacitet som vidmakthållits efter det årslånga regrestadiet kan vara individuellt mycket växlande, från tillstånd med komplett tetraplegisk immobilisering till nästan subnormal grovmotorisk funktion. Det finns t ex RS-flickor som kan hoppa studsatta. Det finns enstaka som till och med kan åka skidor, men då definitivt inte hålla i, eller ens hjälpligt manövrera, stavarna. Den finmotoriska dysfunktionen är alltid massiv med total till subtotal apraxi i klassiska fall. Några få lär sig att efter mycket träning fumligt äta med pålagd sked och att hjälpligt hålla och dricka ur glas.

Bland tonåriga och äldre är den neurogent betingade skoliosen för många ett betydande problem. Viktig orsaks-mekanism utgör sidosasymmetrier i neurologin, speciellt i de fall oliksidig grad av dystoni successivt utvecklats. En uttalad allmän muskelslapphet är en annan viktig bakgrund. Båda avvikelserna medför redan i lägre tonåren snabbt progredierande ryggdeformiteter, ibland till och med kollapskollioser, då alltid med hög operationsindikation.

Kontakt, kommunikation och kapacitet att primitivt få fram vad man vill – allt detta bättras snarast genom åren. Det lär sig familj och personliga assistenter väl, men ter sig svårförståeligt för utomstående. RS-kvinnor tycks »ta in» betydligt snabbare än vad de sedan aktivt kan uttrycka. Alla utåtgående neuronala reaktioner är markant förlängsammade. Vet man ej detta kan RS-kvinnans svarsreaktion ha kommit fram först sedan undersökaren lämnat rummet.

De mycket speciella, delvis ytterst egenartade, Rett-dragen utvecklas främst i skol- och ungdomsåren. Där märks hyperventilationsepisoderna växlande med apnéer (som i enstaka situationer kan bli livshotande!). Där uppträder luftslukningen hos icke få, s k bloating, vilket hos 5–10 procent av vuxna RS-kvinnor ger en uppsväld bukprofil av graviditet i slutskede. Där noteras de störande och inadekvata, långa skratt- eller skrikepisoderna, cerebralt genererade. Där finns – detta hos nästan alla – det karakteristiska tandknarret (ljud som när man långsamt

**Tabell II.** Dagsaktuellt boende för Rett-patienter i Västsverige 1999.

Ålder	Bor hos föräldrar	Gruppboende	Boende med personlig assistent
5–11 år	12	0	0
12–20 år	9	1	0
21–57 år	5	13	4
Summa	26	14	4

drar en kork ur en vinflaska). Sistnämnda symtom är emellertid inte helt specifikt utan kan också uppträda vid en del andra syndrom med associerad mycket låg begåvningsprofil. Den hopade ansamlingen av karakteristiska särdrag vid RS har summerats i Faktaruta.

### Epilepsi

Epilepsi förekommer hos ca 80 procent. Debuten sker oftast först i 5–6-årsåldern, vilket är förhållandevis sent jämfört med mönstret vid andra tidiga CNS-sjukdomar/-skador hos barn. Under flera år kan epilepsin och dess behandling vara nog så besvärlig, för att hos många i övre tonåren och framgent utgöra en mer underordnad och kontrollerbar problematik. Stundom kan anti-epileptika sättas ut i lägre medelåldern, dock inte för alla. Den Rett-speciella epilepsiproblematiken är föremål för en pågående separat analys.

### Habilitering i barnåren

Habiliteringen bygger i första hand på kännedom om sjukdomen och dess mångfacetterade uttrycks sätt. Inom svensk barnhabilitering har sådant kunnande idag vuxit fram. Verksamhet på lokal-, regional- och riksplånet har etablerats i ett nätverk under successiv uppbyggnad. På vuxensidan är det sämre ställt.

### Omvårdnadssidan för vuxna

Denna problematik har befunnits särskilt angelägen att belysa i projektet. Den har mer ingående analyserats i en separat sammanställning [16]. Här skall ges några övergripande erfarenheter. Större

delen av de vuxna RS-kvinnorna i vår serie, drygt 3/4, bor idag på grupphem och är där välanpassade (Tabell II). Personalen har på ett imponerande sätt – och på olika vägar – själva skaffat sig information om handikappet och dess problematik. Man har t ex lärt sig de märkliga reaktions- och meddelandemönstren.

De vuxenmedicinska kontakterna är då ett större problem. Anhöriga klagar över att doktorn så ofta ter sig så oinformerad inom området. Detta är ingalunda märkligt då allmänläkare idag inte fått rimlig chans till någon vidareutbildning vad gäller grava utvecklingsstörningar. Ändå har de pålagts det medicinska ansvaret. Glädjande nog har Socialstyrelsen nu genom särskilda insatser inom projekt kring »Små och mindre kända handikapp» (se Socialstyrelsens hemsida [www.sos.se/smk/rett.htm](http://www.sos.se/smk/rett.htm)) initierat en första SK-kurs inom området. Vidareutbildningsdagar får förhoppningsvis bli ett nästa steg.

Sedan denna artikel skrevs har Rettgenen för första gången beskrivits (oktober 1999) [17].

### Referenser

- Hagberg B. Rett syndrome: clinical peculiarities and biologic mysteries. *Acta Paediatr* 1995; 84: 971-6.
- Hagberg B, Hagberg G. Rett syndrome: epidemiology and geographical variability. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; 6: 5-7.
- Hagberg B, Skjeldal OH. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 5-11.
- Rett A. Über ein Cerebral-atrophisches Syndrom bei Hyperammonämie. *Vienna: Brüder Hollinek*, 1966: 1-68.
- Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. 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.

- Belichenko PV, Hagberg B, Dahlström A. Morphological study of neocortical areas in Rett syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 93: 50-61.
- Vanhala R. Rett syndrome. A search for etiopathogenetic factors [dissertation]. Helsinki: Hakapaino Oy, 1998.
- Blue ME, Naidu S, Johnston MV. Altered development of glutamate receptors in frontal cortex from girls with Rett syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 541-5.
- Witt Engerström I, Forslund M. Mother and daughter with Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 1022-3.
- Skjeldal OH, von Tetzchner F, Aspelund G, AAS Herder G, Lofterød B. Rett syndrome – a prevalence study in three Norwegian counties. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; 6: 11.
- Åkesson HO, Hagberg B, Wahlström J. Rett syndrome, classical and atypical: genealogical support for common origin. *J Med Genet* 1996; 33: 764-6.
- Percy AK, Schanen C, Dure LS. The genetic basis of Rett syndrome: candidate gene considerations. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 1-6.
- Xiang F, Zhang Z, Clarke A, Joseluiz P, Naidu S, Budden S et al. Chromosome mapping of Rett syndrome: a likely candidate region on the telomere of Xq. *J Med Genet* 1998; 35: 297-300.
- Rett syndrome – clinical and biological aspects. Hagberg B, ed. *Clinics in developmental medicine No 127*. Cambridge: Mac Keith Press, 1993.
- Zappella M, Gillberg C, Ehlers S. The preserved speech variant: a subgroup of the Rett complex: a clinical report of 30 cases. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 519-26.
- Berg M. Uppföljning av flickor med Rett syndrom i Västsverige (stencilerad rapport, mars 1999). Göteborg: Verksamhetsområde neurologi och habilitering, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, 1999.
- Amir RE, Van Den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-8.

### Summary

#### Rett syndrome, an odd disorder affecting girls; update of 25-year follow-up in western Sweden

Bengt Hagberg, Marie Berg, Ulf Steffenburg

*Läkartidningen* 1999; 96: 5488-90.

Rett syndrome, a complicated neurodevelopmental disorder exclusively affecting girls in early childhood, is now known to be one of the major worldwide causes of severe mental retardation in females. Although internationally unknown until the mid-1980s, under another designation it had been observed in Sweden since the early 1960s. The article consists in a review of current clinical, neurobiological and genetic knowledge of the syndrome, and a systematic penetration of data collected from the follow-up of a west Swedish series of 54 female patients, 5–57 years of age. Mortality in the series was 17 percent, with a median age at death of 24 years. In most cases death was sudden and unexpected.

*Correspondence:* Professor Bengt Hagberg, Neuropediatric Unit, Department of Pediatrics, Gothenburg University, Queen Silvia's Children's Hospital, SE-416 85 Göteborg, Sweden.

### FAKTARUTA

#### Central klinisk profil och vanliga särdrag hos flickor i skol- och vuxenålder med klassiskt Retts syndrom.

##### A. Central långtidsprofil

Sjukdomen biologiskt stationär efter 4–5 års ålder  
Neuromotorisk, sekundär åldersförsämring  
Restbild dominerad av apraxi/dyspraxi  
Grovneurologisk dysfunktion starkt varierande  
Grav utvecklingsstörning av komplex typ  
Kommunikativa typiska särdrag  
Ögonkommunikation intensiv (eye pointing)

##### B. Vanliga särdrag

Episodiskt växlande flås- och öppnabild  
Luftslukning och trumbuk (bloating)  
»Tandknarr» av karakteristisk typ  
Omotiverade skratt- och skrikepisoder  
Dysautonoma funktionsstörningar  
Fötterna små-blåa-kallsvettiga (abiotrofa)  
Smärtperception ofta derangerad