



RESEARCH ARTICLE

RETT SYNDROME: A CASE REPORT

S.EL Moudden, S. Chaouki, S. Abourazzak and M. Hida

Unite De Neurologie Pediatrique, Service De Pediatrie Chu Hassan Ii De Fes.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 15 September 2023

Final Accepted: 17 October 2023

Published: November 2023

Key words:-

RETT Syndrome, Psychomotor Regression, Epileptic Seizure, Genetics

Abstract

RETT syndrome is a rare, genetic neurodevelopmental disorder that mainly affect girls, at the first 6 months of live the child have a normal psychomotor and cognitive development, then appears a psychomotor regression with loss of hand use and the appearance of manual stereotypies. This syndrome is essentially related to a mutation in the MECP2 gene. We report the case of an 8-year-old girl with RETT syndrome, who showed normal neurological development up to the age of 8 months, with psychomotor regression and manual stereotypy, and no other neurological signs, thus, no epileptic seizures or respiratory disorders such as hyperpnea. Electroencephalography and genetic studies were in favor of RETT syndrome.

Copy Right, IJAR, 2023,. All rights reserved.

Introduction:-

Le syndrome de RETT est une maladie neurologique génétique rare, qui affecte presque exclusivement les filles, à raison d'une fille sur 10000 à une fille sur 23000 dans le monde, et encore plus rarement chez les hommes (1). Il commence à se Manifester par une régression psychomotrice à l'âge de 6-18 mois après une période de développement et de croissance normaux, le le syndrome de RETT entraîne des fonctions cérébrales compromises, un retard mental grave, des troubles de langage et de l'apprentissage, des mouvements stéréotypés répétitifs des mains et une régression du développement, ainsi affectant tous les aspects de la vie (2,3). Les signes cliniques du syndrome de RETT suivent une chronologie nécessaire pour identifier un RETT classique. Le syndrome de RETT est un trouble sporadique (à l'exception de quelques cas familiaux) qui implique une mutation du gène Methyl-CpGbindingProtein 2 (MECP2) sur le chromosome X dans environ 90% des cas. Le rôle de ce gène dans la pathogénie de cette maladie énigmatique est largement étudié dans des modèles des animaux (1) Nous rapportant le cas d'une fille de 4 ans présentant un syndrome de RETT classique.

Observation:-

Il s'agit d'une fille âgée de 8 ans, qui présente un syndrome de RETT typique, responsable d'une régression psychomotrice. L'enfant est issue d'un couple non consanguin, son développement psychomoteur était normal selon les parents jusqu'à l'âge de 10 mois ou les parents ont commencé à noter une perte de certaines acquisitions psychomotrice. A l'âge de 15 mois, une hypotonie congénitale a été soulignée par le médecin, associé à une perte d'acquisition de la position assise. A l'examen clinique, on a constaté des masses musculaires très molles flasques, des réflexes abolis, une hypotonie axiale et une pâleur importante associé à un contact intermittent avec un PC a44cm. On a décidé de compléter par un bilan biologique recherchant l'atteinte musculaire, on a complété également par une radiographie du bassin et une IRM cérébrale, Tous ces examens ont été demandés dans le sens d'une maladie neuromusculaire. Tous les examens sont revenus normaux.

À l'âge de 22 mois, l'hypotonie persiste avec apparition de traits autistiques, des stéréotypies manuelles, et une pâleur. Le PC est à 45 cm (-2D5). Avec notion de trouble de sommeil, suivie de l'apparition des crises convulsives tonico-cloniques généralisée nocturnes et diurne, associées à des accès d'hyperpnée. Le tableau clinique faisait évoquer soit une phénylcétonurie, un syndrome d'Angelman ou un syndrome de RETT.

Une chromatographie des acides aminés a montré un profil normal ; l'étude génétique du gène MeCP2 a été demandée par la suite, révélant la présence de la mutation p.Arg255X (c.763 C>T) pathogène à l'état hétérozygote au niveau du gène MECP2, confirmant le syndrome de RETT.

Un électroencéphalogramme récent a été réalisé avec une activité de base mal organisée, 5-6 Hz, avec pointes ondes lentes frontales prédominant à gauche, au sommeil : pointes ondes centrales.

La patiente a été mise sous traitement antiépileptique ; Depakine initialement, vu la persistance des crises on a rajouté Urbanyl, cependant la patiente a continué de faire des crises d'où l'indication de la mettre sous l'association de Depakine, Urbanyl et Lamictal, avec une nette amélioration et disparition des crises suivi d'une régression progressive des doses.

La patiente a bénéficié de séances de kinésithérapie motrice, de psychomotricité, d'orthophonie et un appareillage orthopédique : corset de siège en raison de l'hypotonie manifeste.

Discussion:-

Depuis 1983, date à laquelle Hagberg et ses collègues ont introduit le syndrome de RETT dans la littérature médicale de langue anglaise (4) étant la principale cause de de déficience cognitive profonde chez les femmes, Hagberg a estimé que chez les filles, la prévalence du syndrome de RETT est deux fois supérieure à celle de la phénylcétonurie (5). Il a été suggéré que si le syndrome de RETT était considéré comme un syndrome composé de Plusieurs variantes, le RETT serait, après le syndrome de Down, la maladie la plus importante à l'origine du retard mental chez les femmes (6) (7).

La plupart des cas du syndrome de RETT sont sporadiques, une caractéristique que le RETT partage avec la plupart des autres maladies dominantes liées au chromosome X, et la plupart résultent de mutations spontanées dans la lignée germinale paternelle, cependant une minorité est héritée par l'un des deux mécanismes suivant : mosaïque de la lignée germinale, ou la transmission d'une mère porteuse asymptomatique dont l'inactivation du chromosome X est orientée vers l'extinction du chromosome X muté. L'incidence de ces cas familiaux est estimée à 0,5% (8)

Les critères de diagnostic du syndrome de RETT sont basés sur des critères cliniques clairement définis, modifiés périodiquement en fonction de l'amélioration de la compréhension de ses caractéristiques principales.

En 2010, Neul et al. (9) ont présenté une révision des critères de diagnostic et de la nomenclature afin de clarifier le diagnostic clinique dans l'ère post-génomique et soulignent le concept existant selon lequel le RETT est un diagnostic clinique indépendant des résultats moléculaires.

Tableau des critères de diagnostic RTT révisés 2010 :

Tableau 1:- (10) critères de diagnostic RTT révisés 2010.

Envisager un diagnostic lorsque la décélération postnatale de la croissance de la tête a été observée
Requis pour le RTT typique ou classique : 1. Une période de régression suivie d'une prise ou d'une stabilisation 2. Tous les critères principaux et tous les critères d'exclusion 3. Les critères de soutien ne sont pas requis, bien qu'ils soient souvent présents dans le RTT typique.
Principauxcritères : 1. Perte partielle ou totale des compétences manuelles acquises.

2. Perte partielle ou totale de la langue parlée acquise. 3. Anomalie de la marche : altération (dyspraxie) ou absence de capacité. 4. Mouvement stéréotypés de la main tels que l'essorage / compression des mains, les applaudissements / tapotement, la bouche et les automatismes de lavage/ frottement.
Critères d'exclusion pour le RTT typique : 1. Lésion cérébrale secondaire à un traumatisme (périnatal ou postnatal), à une maladie neurométabolique ou à une infection grave qui cause des problèmes neurologiques. 2. Développement psychomoteur grossièrement anormal au cours des 6 premiers mois de la vie.
Critères de soutien pour la RTT atypique : 1. Troubles respiratoires à l'éveil. 2. Bruxisme à l'éveil. 3. Troubles du sommeil. 4. Tonus musculaire anormal. 5. Troubles vasomoteurs périphériques. 6. Scoliose/ cyphose. 7. Retard de croissance. 8. Petites mains et pieds froids. 9. Sorts de rire/ hurlement inappropriés. 10. Diminution de la réponse à la douleur. 11. Communication oculaire intense <pointage des yeux>.

Le tableau clinique du syndrome de RTT passe par 4 stades selon la classification de HAGBERG et de Wittinger-strom (11) (12) :

Stade 1 : arrêt du développement :

Le développement prénatal et psychomoteur précoce était considéré comme généralement normal pendant 6 à 18 mois de vie, une légère hypotonie peut être observée légèrement chez les nourrissons atteints de RETT, le ralentissement de la croissance de la tête peut précéder les autres signes cliniques de quelques mois (13).

Stade 2 : détérioration rapide ou régression :

Typiquement entre 1 an et 3 ans, les patients souffrent d'une perte rapide de l'interaction sociale et des communications ou d'une perte de langage acquis, pendant cette période les stéréotypies des mains apparaissent. A ce stade jusqu'à 15% des patients souffrent des crises d'épilepsie. L'hypotonie axiale et les indicateurs de dyspraxie ambulatoire deviennent évidents. La croissance de la tête présente un ralentissement, le périmètre crânien tombant en dessous de la moyenne

Stade 3 : pseudo-stationnaire : (14)

Ce stade commence généralement entre 2 et 10 ans, après le stade II. Les compétences de communication s'améliorent ; les problèmes neuromoteurs s'aggravent lentement, la rigidité devenant plus évidente. Une importante dyspraxie des mains se développe. Plusieurs cas développent des crises pendant ce stade, et les patients peuvent stagner à ce stade la plupart de leur vie

Stade 4 : détérioration motrice tardive > 10 ans

La détérioration de la motricité est la principale caractéristique de ce stade Hagberg et al. Font la distinction entre le stade Iva, où les patients perdent leur capacité de marcher et le stade IVb, lorsque les patients n'ont jamais été ambulateur (15).

L'épilepsie est un symptôme prédominant dans le syndrome de RETT et contribue considérablement à la morbidité de la maladie. De nombreuses personnes, mais pas toutes, sont victimes de crises d'épilepsie (16) (17), Bien que les crises d'épilepsie ne fassent pas partie des critères diagnostiques du syndrome de RETT. L'épilepsie touche 50 à 90 % des patients et fait partie de l'échelle de gravité du syndrome de RETT (18) (19) (20) (21) (22). L'âge moyen au début de l'épilepsie est de 4,68 ± 3,5 ans, mais cet âge varie largement de 1 à 16 ans. L'EEG est dans ce cas un outil

de diagnostic important car il permet de distinguer les vraies crises des événements non épileptiques. Cependant, il est important de considérer que l'EEG peut être anormal dans le syndrome de RETT, même en dehors de l'épilepsie. Dans de telles situations, un EEG vidéo prolongé pourrait aider au diagnostic (16). D'après Tarquinio et al. L'EEG est presque universellement anormal après l'âge de 3 ans dans le syndrome de RETT, les cliniciens ne devraient pas prescrire de médicaments anticonvulsivants pour les patients sans épilepsie, malgré un EEG anormal (23).

Par rapport à la population générale, les crises fébriles précoces peuvent être plus fréquentes (12 % contre 2 à 5 % dans l'ensemble de la population), les types de crises les plus fréquemment rapportés sont les crises partielles complexes, les crises tonico-cloniques généralisées, les crises toniques, les crises myocloniques, et les absences. L'épilepsie focale (58 %) semble plus fréquente que l'épilepsie généralisée (38 %) (24). La sévérité de l'épilepsie n'est pas significativement corrélée avec un type particulier de crise (18, 19). Les événements <non épileptiques> comprennent des épisodes d'activité motrice, contractions, des secousses, la rotation de la tête, la chute en avant et les mouvements oculaires inhabituels, des dyskinésies bucco-faciales, des accès injustifiés de rire et des anomalies motrices type : dystonie, secousses, spasticité et atonie. On note aussi des épisodes de regard fixe, dilatation des pupilles, et l'hyperventilation (23).

L'électroencéphalogramme (EEG) est un outil de diagnostic important dans le syndrome de RETT car il permet de distinguer les véritables crises des caractéristiques comportementales non épileptiques (25). Les résultats de l'EEG dans le syndrome de RETT suivent une évolution qui progresse de manière similaire à travers les quatre stades cliniques de la maladie. Il est invariablement anormal et présente des changements caractéristiques, mais non diagnostiques (25). L'électroencéphalogramme est généralement normal au stade précoce, mais un ralentissement de l'activité de fond et des anomalies épileptiformes apparaissent plus tard (26). Il est important de noter que ces activités épileptogènes sur électroencéphalographie sont fréquentes dans le syndrome de RETT et se produisent sans aucune preuve évidente de crises cliniques correspondantes (25). Cependant les schémas EEG ne sont ni diagnostiques ni pathognomoniques de RETT, et la corrélation entre les stades cliniques et EEG n'est pas constante, bien qu'elle soit fréquemment observée. Il faut noter que les anomalies de l'EEG se développent également chez les patients atteints de RETT non épileptiques (26).

L'évolution du syndrome de RETT, notamment l'âge d'apparition et la gravité des symptômes, varie d'un enfant à l'autre. On trouve des femmes atteintes du syndrome de RETT dans la quarantaine et la cinquantaine, mais on ne sait pas grand-chose sur le pronostic et l'espérance de vie des patientes après 40 ans (27). Toutefois, le diagnostic précoce s'améliore et la plupart des patientes atteintes du syndrome de RETT sont désormais identifiées avant l'âge de 25 ans. Un diagnostic et un traitement précoces devraient augmenter les taux de survie et améliorer la qualité de vie des patients (28). Les statistiques actuelles indiquent que presque toutes les patientes atteintes du syndrome de RETT atteignent l'âge de 10 ans. Elles ont près de 90 % de chances d'atteindre l'âge de 20 ans et plus de 50 % de chances d'atteindre l'âge de 50 ans. (La population féminine générale des États-Unis a 50 % de chances de vivre jusqu'à 80 ans (28). Il existe également une fréquence élevée de mort subite inexplicée à l'âge adulte.

La cause du décès des patients atteints du syndrome de RETT est généralement liée aux crises, à la pneumonie, à la malnutrition (28,29), et aux accidents cardiovasculaires (30).

Bien que de nombreuses recherches cliniques aient été menées sur différents aspects de syndrome de RETT, il n'existe actuellement aucun remède à ce trouble. En revanche il existe de nombreux types de traitement en fonction de la gravité et des différentes caractéristiques de la maladie, notamment l'ergothérapie, la kinésithérapie, l'orthophonie, et le soutien nutritionnel qui ont été largement utilisées avec un taux élevé de réussite dans la restauration d'une fonctionnalité optimale. Ainsi, les traitements disponibles dans le cadre du RETT s'attaquent aux symptômes et apportent un soutien. Ils peuvent améliorer les possibilités de mouvements, de communication et de participation sociale, ce traitement nécessite une approche collective (31), et un suivi médical régulier, pour la gestion des symptômes et des problèmes de santé, ce qui peut nécessiter une équipe multi spécialisée.

Pour les avancées dans les approches thérapeutiques du syndrome de RETT, la thérapie génique qui comprend la restauration de l'expression et la fonction du gène MeCP2 ou la réactivation du chromosome X, et le conseil génétique, sont en pleine évolution (32) et en cours d'exploration.

Conclusion:-

Le syndrome de RETT est une affection neurogénétique touchant principalement les femmes, il représente la deuxième cause la plus fréquente de déficience intellectuelle chez les femmes, le diagnostic est basé sur la clinique.

L'étude génétique permet de confirmer le diagnostic, orienter la prise en charge des malades et le conseil génétique des parents. La reconnaissance des schémas clinique et EEG typiques peuvent être utile pour le diagnostic et la prise en charge, surtout avec l'épilepsie qui est un symptôme important dans le syndrome de RETT et contribue considérablement à la morbidité de la maladie.

Bibliographie:-

1. Ducanarmstrong , D. (2005). Neuropathology of rett syndrome. Journal of child Neurology, 20(9), 747-753. doi:10.1177/08830738050200090901 11
2. about-rett-syndrome/what-is-rett-syndrome/www.rettssyndrome.org/
3. Rett Syndrome Fact Sheet | National Institute of Neurological Disorders and Stroke (nih.gov)
4. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, et al: A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in S20 girls: Rett's syndrome Report of 35 cases. Ann Neurol 1983;14: 471-479
5. Rastegar, M., Hotta, A., Pasceri, P., Makarem, M., Cheung, A. Y., Elliott, S., et al. (2009). MECP2 isoform-specific vectors with regulated expression for Rett4(8),e6810.SyndromeGenetherapy.PLOS ONE,doi:10.1371/journal.pone.0006810.
6. RettSyndrome:MeetingtheChallengeofThisGender-SpecificNeurodevelopmental Disorder (medscape.com)
7. Kozinetz CA, Skender ML, MacNaughton N, et al: Epidemiology of Rettssyndrome:A population-based registry. Pediatr 91:445-450, 1993.
8. Glaze DG, Schultz RJ: Rett syndrome: Meeting the challenge of this gender-specific neurodevelopmental disorder.MEDSCAPE Women's Health 2(1):1997;<https://www.medscape.com/>.
9. Neul, J. L. et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann.Neurol. 68, 944-950 (2010)
10. Jeffrey L. Neul; Walter E. Kaufmann; Daniel G. Glaze; John Christodoulou; Angus J.Clarke; Nadia Bahi-Buisson; Helen Leonard; Mark E. S. Bailey; N. Carolyn Schanen;MicheleZappella; Alessandra Renieri; Peter Huppke; Alan K. Percy: for the RettSearch Consortium (Members listed in the Appendix) (2010). Rettssyndrome:Revised diagnostic criteria and nomenclature.68(6),944-950.doi:10.1002/ana.22124
11. Hagberg B, Witt-Engerström I. Rett syndrome: A suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. AmJ Med Genet 1986;26:47-59.
12. Hagberg B. Clinical manifestation and stages of Rett Syndrome. Ment Retard DevDisabilResRev2002;8:61-5.
13. (1988).Diagnosticcriteriaforrettssyndrome.23(4),425428.doi:10.1002/ana.410230432
14. Hagberg, Bengt A. (1989). Rett syndrome: Clinical peculiarities, diagnostic approach, and possible cause., 5(2), 75-83. doi:10.1016/0887-8994(89)90031-3
15. Moser, S. J., Weber, P., amp; Lütschg, J. (2007). Rett Syndrome: Clinical and Electrophysiologic Aspects.PediatricNeurology,36(2),95-100doi:10.1016/J.pediatrneurol.2006.10.003.
16. Epilepsy-in-Rett-syndrome.pdf (rettssyndrome.eu)
17. Dolce, Alison; Ben-Zeev, Bruria; Naidu, Sakkubai; Kossoff, Eric H. (2013). Rett Syndrome and Epilepsy: An Update for Child Neurologists. Pediatric Neurology.48(5), 337-345. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.11.001
18. Steffenburg, U., G. Hagberg and B. Hagberg (2001). "Epilepsy in a representative series of Rett syndrome." ActaPaediatr90(1): 34-39.
19. Jian, L., L. Nagarajan, N. de Klerk, D. Ravine, J. Christodoulou and H. rd (2007)."Seizures in Rett syndrome: an overview from a one-year calendar study." EuJPaediatr Neurol1 1 (5): 310-317.
20. Vignoli, A., F. La Briola, A. Peron, K. Turner, M. Savini, F. Cogliati, S. Russo and M. P. Canevini (2012). "Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: an Italian study." Am J Med Genet A1 58A(1): 13-18.
21. Halbach, N. S., E. E. Smeets, C. Steinbusch, M. A. Maaskant, D. van Waardenburg and L. M. Curfs (2013). "Aging in Rett syndrome: a longitudinal study." ClinGenet84(3): 223-229.
22. Anderson, A., K. Wong, P. Jacoby, J. Downs and H. Leonard (2014). "Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us?" Orphanet J Rare Dis9: 87. 116
23. Operto, Francesca Felicia; Mazza, Roberta; Pastorino, Grazia Maria Giovanna;Verrotti, Alberto; Coppola, Giangennaro (2019). Epilepsy and genetic in Rett syndrome: A review. Brain and Behavior, 0, e01250-.doi:10.1002/brb3.1250
24. Clarke, J. Wilcox, F. Gibbon, P. E. Smith, H. Archer, A. Hryniewiecka-Jaworska and M. Kerr (2011). "Epilepsy in Rett syndrome: association between phenotype and genotype, and implications for practice." Seizure20(8): 646-649.
25. Epilepsy-in-Rett-syndrome pdf (rettssyndrome.eu)
26. Management of epilepsy in patients with Rest syndrome perspectives and considerations - PMC (nih.gov)

27. Rett Syndrome - Pediatrics - MSD Manual Professional Edition (msdmanuals.com)
28. Daniel C Tarquinio, Wei Hou , Jeffrey L Neul, Walter E Kaufmann. Daniel G Glaze , Kathleen J Motil, Steven A Skinner , Hye-Seung Lee , Alan K Percy. The Changing Face of Survival in Rett Syndrome and MECP2-Related Disorders doi: 10.1016/j-pediatrneurol.2015.06.003. Epub 2015 Jun 26.
29. Kerr AM, Armstrong DD, Prescott RJ, Doyle D, Kearney DL. Rett syndrome: analysis of deaths in the British survey. Eur Child Adolesc Psychiatry. 1997;6(Suppl 1):71 - 74.
30. Ellaway CJ, Sholler G, Leonard H, Christodoulou J. Prolonged QT interval in Rett syndrome. Arch Dis Child. 1999;80:470-472.
31. Rett syndrome - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic
32. Is Rett Syndrome Hereditary & Can A Person With Rett Syndrome Have Children(epainassist.com).