תסמונת רט

מאמר זה פורסם בנובמבר 2024 בכתב העת **Nature Reviews Disease Primers** ומתאר באופן מקיף את המנגנונים והטיפול בתסמונת רט

כל המידע, התוכן והחומרים המסופקים במסמך זה נועדו למטרות מידע בלבד ואינם מיועדים להוות תחליף לייעוץ, אבחון ו/או טיפול רפואי על ידי רופא מוסמך או ספק שירותי בריאות. תמיד יש לפנות לייעוץ רופא או ספק שירותי בריאות מוסמך עם כל שאלה שיש לכם בנוגע למצב רפואי.

תרגום המאמר בוצע בעזרת כלי בינה מלאכותית ועבר עריכה ידנית והתאמה על מנת לפשט מונחים מקצועיים ומורכבים מדי לקהל הרחב, מבלי לשנות את מהות המידע המדעי.

לקריאת המסמך המקורי לחצו כאן

מלאכיות הדממה
העמותה לקידום מחקר וטיפול בתסמונת רט

תקציר

תסמונת רט (Rett syndrome, RTT) היא הפרעה נוירו-התפתחותית חמורה, הפוגעת בעיקר בבנות. ברוב המקרים, התסמונת קשורה למוטציות פתוגניות בגן MECP2. החלבון MeCP2, תוצר הגן MECP2, ידוע כמשפיע על ביטוי גנים ומתבטא ברמה גבוהה במוח. תסמונת רט מאופיינת בנסיגה התפתחותית של יכולת הדיבור והשימוש בידיים, כאשר יחד עם תנועות ידיים סטריאוטיפיות ופגיעה ביכולת ההליכה, מהווים את ארבעת המאפיינים האבחוניים המרכזיים. בנוסף, בנות עם התסמונת עשויות להציג הפרעות נוירולוגיות נוספות ותחלואה נלווית, כגון פרכוסים, אי סדירות בנשימה, חרדה ועצירות. מחקרים המשתמשים בהדמיה מוחית, נוירופתולוגיה, נוירוכימיה ומודלים של בעלי חיים מראים ירידה בגודל המוח ובגודל הנוירונים, יחד עם שינויים במערכות שונות של נוירוטרנסמיטורים. הטיפול בתסמונת רט מתמקד בעיקר במניעת התקדמות התסמינים, וההנחיות הנוכחיות מבוססות על מחקרים המתארים את ההיסטוריה הטבעית של המחלה. מודלים של חוסר בחלבון MeCP2 בבעלי חיים ובתאים סייעו בהבנת הפתופיזיולוגיה של התסמונת והובילו לפיתוח תרופת טרופינטיד (trofinitide), תרכובת הקשורה ל-IGF1, שאושרה על ידי ה- FDA כתרופה לתסמונת רט ב- 2023. כמו כן, תרופות וטיפולים גנטיים נוספים נמצאים כעת במחקר.

מבוא

תסמונת רט (Rett syndrome, RTT) היא הפרעה נוירו-התפתחותית חמורה המשפיעה בעיקר על בנות[1-3]. RTT היא מצב דינמי המאופיין בתחילה בעיכוב התפתחותי ולאחר מכן בנסיגה בשפה המדוברת ובתפקוד הידיים (שמתחילה בדרך כלל בשנת החיים השנייה ומסתיימת לפני גיל 3 שנים) ובהמשך הופעה והתקדמות של מגוון רחב של תסמינים נוירולוגיים, כולל תנועות ידיים סטריאוטיפיות[4] (איור 1). מרבית המקרים (>96%)[5], עם תסמונת רט נושאים אחת מ- >300 מוטציות חדשות (de novo) מסוג אובדן תפקוד (LOF) בגן MECP2, הממוקם על כרומוזום X שמקודד לחלבון methyl-CpG-binding protein2 (MeCP2)[6]. שמונה מוטציות פתוגניות "hotspot" מהוות יותר מ-60% מהמקרים המדווחים[5]. אחוז קטן מהמקרים של תסמונת רט נושאים מוטציות בגנים אחרים או ללא ממצא גנטי ידוע[4,7,8]. יתרה מכך, מוטציות ידועות בגן MECP2, הגורמות ל-RTT, נמצאו גם אצל בנות עם תסמינים קליניים אחרים[9]. בשל היעדר קשר ברור בין המוטציות ב-MECP2 לבין התסמינים של RTT, האבחון של התסמונת נותר קליני. בנים עם מוטציות פתוגניות ב- MECP2 לרוב חיים זמן קצר ולא מגיעים לבגרות, אך מרבית הבנות שורדות לבגרות, עם כ-70% שמגיעות לגילאי ה- 50 [10,11].

החלבון MeCP2, אף שהוא מתבטא ברקמות שונות, הוא מתבטא ברמות גבוהות במיוחד במוח ונחוץ להתפתחות ולתפקוד תקינים של מערכת העצבים[12]. תפקידו העיקרי של MeCP2 הוא דיכוי שעתוק גנים באמצעות חיבור בין DNA ממותל להיסטונים שעברו דה-אצטילציה, אם כי יוחסו לו גם תפקידי בקרה גנטיים נוספים[12-17]. השלכה מרכזית של חסר ב-MeCP2 היא פגיעה בתפקוד הנוירונים, בעיקר דרך שיבוש הקשרים הסינפטיים שלהם. בנוסף, MeCP2 ממלא תפקיד חשוב בתפקוד האסטרוציטים (תאי גליה) תאים חיוניים בתמיכה ובוויסות של פעילות מערכת העצבים[18,19].

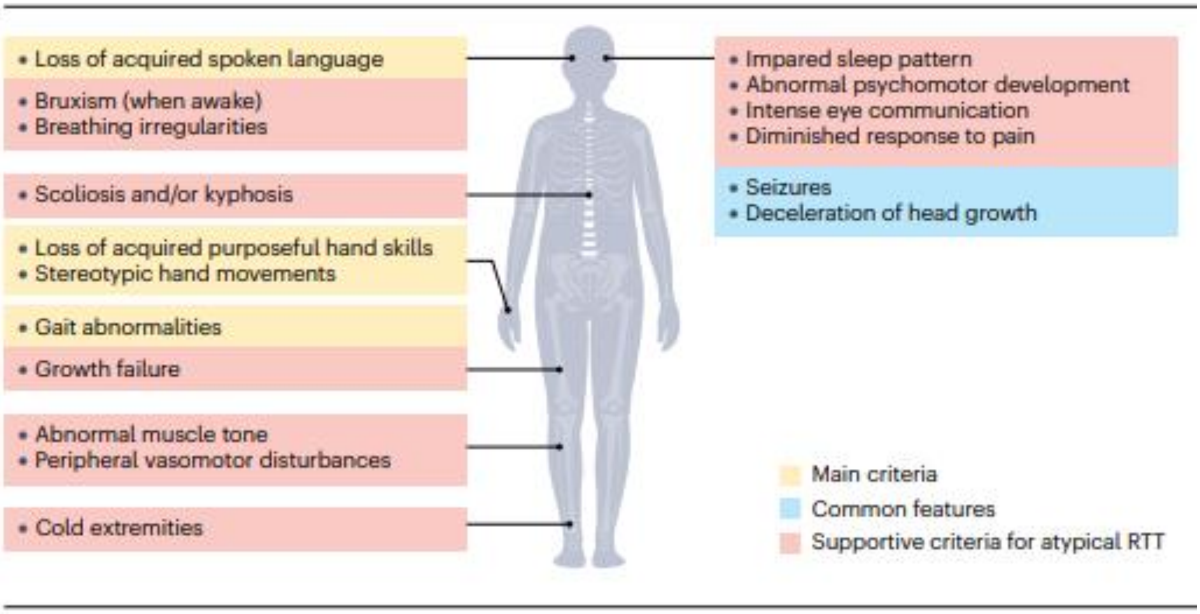
עד שנות ה-2010, ניהול הטיפול ב- RTT כלל בעיקר טיפול בתסמינים[20,21]. עם זאת, הידע המתרחב לגבי ההיסטוריה הטבעית של RTT איפשר פיתוח גישות שמטרתן לצפות את ההשלכות הנוירולוגיות (כגון פרכוסים) והמערכתיות (כגון אוסטיאופורוזיס) של התסמונת ולמתן אותן[22-27]. גישות אלו כוללות טווח רחב של שיטות שיקום ושימוש "אוף-לייבל" בתרופות שונות. למרות שעדיין אין תרופה לריפוי תסמונת רט, אישור ה-FDA לתרופת טרופינטיד (trofinetide), תרכובת הקשורה ל-IGF1, לטיפול במגוון ביטויים קליניים של התסמונת, מעודד פיתוח טיפולים פרמקולוגיים וגנטיים נוספים[28].

במאמר זה, אנו מסכמים את הידע העדכני בנוגע לאפידמיולוגיה, פתופיזיולוגיה, אבחון, ביטויים קליניים והתפתחות התסמונת, כמו גם אופן הטיפול בה. בנוסף, אנו דנים באיכות החיים של המטופלות

והמטפלים בהן ומדגישים שאלות מחקר פתוחות שמטרתן לשפר את האבחון, להעמיק את הידע על גנטיקה ונוירוביולוגיה, ולהניע פיתוח של טיפולים חדשים.

איור 1 | תסמינים קליניים של תסמונת רט

תסמינים אבחוניים מרכזיים של תסמונת רט (RTT) כמו גם כמה תסמינים קליניים נוספים נפוצים.



Nature Reviews Disease Primers | (2024) 10:84

אפידמיולוגיה

תסמונת רט (RTT) היא הפרעה גנטית נדירה המוגדרת כהפרעה המופיעה באחת לכל 10,000 לידות של בנות (תלוי באזור). מאחר שהתסמונת תוארה במקור בבנות בלבד והקריטריונים הראשוניים לאבחון לא כללו בנים, הנתונים האפידמיולוגיים של RTT מבוססים בעיקר על מחקרים שנערכו בבנות, ואין כיום נתונים זמינים על בנים עם מוטציות בגן MECP2.

מטה-אנליזה שכללה נתונים מאירופה, אוסטרליה וסין הראתה טווח תפוצה של 5–10 מקרים לכל 100,000 בנות, נתון התואם מחקר בארה"ב שהצביע על תפוצה של 4.4 מקרים לכל 100,000 בנות. נתוני שכיחות עדכניים חסרים, אך התפוצה משתנה בין מדינות: למשל, 1.09 מקרים לכל 10,000 בנות מתחת לגיל 12 באוסטרליה, 0.586 מקרים לכל 10,000 לידות חיות של בנות בסרביה, ו-0.43 עד 0.71 מקרים לכל 10,000 בנות בצרפת. תוחלת החיים של בנות עם RTT עלתה לאורך השנים, וכיום ההישרדות עד העשור השישי לחיים שכיחה (~70% מהמקרים בארה"ב). השיפור מיוחס בחלקו לירידה בשבריריות הקיצונית של מטופלות[10,35,36]. מעורבות קרדיו-ריאתית היא הגורם המוביל לתמותה, כאשר מוות פתאומי מהווה 20–30% מהמקרים[10].

ביחס לבנים עם מוטציות ב-MECP2, ההבנה הקלינית של ביטויי התסמונת עדיין בתהליך התהוות. לכן, אין כיום אומדנים לתוחלת החיים שלהם. עם זאת, ככל שזוהו יותר בנים עם פנוטיפים קלים יותר, נראה שהישרדות מעבר לתקופת הינקות המוקדמת הפכה לשכיחה[11].

מנגנונים ביולוגים

גנטיקה

הגן MECP2 נמצא על כרומוזום ה- X. הוא חיוני לפעילות תקינה של המוח. MeCP2 מבוטא באופן נרחב ברקמות אנושיות, עם רמות חלבון גבוהות במיוחד שנצפו במוח. בתוך המוח, תאי עצב (נוירונים) מכילים את הרמות הגבוהות ביותר של MeCP2 כאשר רמות ביטוי נמוכות יותר נצפו בתאי אסטרוציטים ואוליגודנדרוציטים[39].

מוטציות ב- MECP2 שדווחו לראשונה בשנת 1999 נקשרו למקרים הספורדיים השכיחים (מוטציות דה נובו) ולמקרים משפחתיים נדירים של תסמונת רט[6].

מחקרים זיהו מעל 300 סוגי מוטציות בגן הזה[40] – 8 מהם מאוד שכיחות.

על פי המאמר, ישנן שמונה מוטציות "חמות" (hotspot) שכיחות ב-MECP2 המהוות יותר מ-60% מהמקרים המתועדים של תסמונת רט[6]:

1. p.Arg106Trp (R106W)
2. p.Arg133Cys (R133C)
3. p.Thr158Met (T158M)
4. p.Arg168* (R168X)
5. p.Arg255* (R255X)
6. p.Arg270* (R270X)
7. p.Arg294* (R294X)
8. p.Arg306Cys (R306C)

יש קשר ברור בין סוג המוטציה בגן MECP2 לבין חומרת הסימפטומים בתסמונת רט[5]. חלק מהמוטציות, כמו p.Arg106Trp, p.Arg168*, p.Arg255*, ו־p.Arg270* גורמות תסמינים חמורים יותר. לעומת זאת, מוטציות אחרות כמו p.Arg133Cys, p.Arg294* ו- p.Arg306Cys גורמות לתמונה קלינית קלה יותר, ו- p.Thr158Met נחשבת לבינונית. גם גודל וסוג המוטציה משפיעים: מחיקות גדולות באקסונים חשובים (3 ו-4) קשורות לתסמינים חמורים, בעוד מוטציות קטנות יותר בסוף הגן(C-terminal) נוטות לגרום לתסמינים קלים יותר[5,43,44]. חומרת המצב נוטה להחמיר עם הגיל, ללא קשר לחומרת המוטציה[44]. עם זאת, יש גם גורמים נוספים שמשפיעים, כמו דפוס ההשתקה של כרומוזום X[45] וריאציות בגנים נוספים כמו BDNF[48,49] וגם גורמים סביבתיים, כולל טיפולים, שיכולים להשפיע על מהלך המחלה. זה בין היתר מה שהביא לעלייה בתוחלת החיים של בנות עם רט בעשורים האחרונים[10,35,36].

הביולוגיה של MeCP2

MeCP2, החלבון המקודד על ידי MECP2 והוא חיוני לפעילות תקינה של תאי עצב. החלבון מתבטא ברוב רקמות הגוף, אבל במוח רמותיו גבוהות במיוחד, ובמיוחד בתאי עצב (נוירונים). בתאי גלייה כמו אסטרוציטים ואוליגודנדרוציטים הרמות שלו נמוכות יותר. החלבון זוהה לראשונה בזכות היכולת שלו להיקשר ל- DNA שמכיל קבוצות מתיל – סוג של סימן כימי ש"משתיק" גנים. MeCP2 פועל בעיקר כמדכא ביטוי של גנים מסוימים – כלומר הוא עוזר "לכבות" גנים מיותרים, בעיקר באמצעות גיוס של חלבונים שמכווצים את הכרומטין (החומר שממנו עשויים הכרומוזומים), ובכך מונעים מה- DNA להתבטא. החלבון MeCP2 הוא שומר הסדר של המידע הגנטי בתא. הוא מווסת אילו גנים צריכים להיות פעילים ומתי. כאשר הוא לא מתפקד כראוי – כפי שקורה ברוב מקרי תסמונת רט – נוצר חוסר איזון עמוק

בתפקוד של תאי העצב. השיבוש הזה מתחיל ברמה הגנטית, אך משפיע גם על תקשורת בין-תאית, על חילוף חומרים, על מבנה המוח ועל תפקודים רבים אחרים. למרות שהתפקיד הידוע של MeCP2 הוא דיכוי גנים, מחקרים הראו שהוא גם: עשוי להפעיל גנים במצבים מסוימים, משפיע על מבנה הכרומטין, משתתף בתהליך של עיבוד RNA , קשור לשחבור (splicing) של גנים – תהליך שמאפשר יצירת גרסאות שונות של אותו חלבון. כאשר MeCP2 חסר או פגום, יש שיבוש בביטוי של מאות גנים – אך לא בהכרח שינוי דרמטי בכל גן. ההשפעה המצטברת עלולה להוביל לשיבוש במערכות רבות: תפקוד הסינפסות (התקשורת בין תאי עצב), ייצור חלבונים, תפקוד המיטוכונדריה, מאזן חמצון וחיזור בתאים, ויסות מסלולים חשובים, חילוף חומרים של שומנים (רמות כולסטרול וטריגליצרידים גבוהות). חשוב להבין: לא רק חוסר ב- MeCP2 גורם לבעיות. גם עודף של החלבון עלול לגרום להפרעות לכן, כל ניסיון לטפל באמצעות תוספת MeCP2 (כמו בגֵן-תֵרַפּיָה) חייב להיות מדויק מאוד.

MeCP2 ונוירוביולוגיה של תסמונת רט

מכיוון שהרוב המכריע של החולות בתסמונת רט סובלות ממוטציה LOF ב-MECP2, הביולוגיה של תסמונת רט הובהרה על בסיס מודלים של בעלי חיים ותאים עם מחסור ב-MeCP2 ומעט נתונים ממחקרי פוסט-מורטם של מערכת העצבים המרכזית (CNS)[75,77]. תכונות אלו נתמכות על ידי נתונים ממודלים של תסמונת רט ; מחסור ב-MECP2 בעכברי מעבדה אישר כי הפנוטיפים הדומיננטיים של תסמונת רט נובעים באופן ספציפי ממחסור ב-MeCP2 בתאי מערכת העצבים המרכזית. MeCP2 נמצא בשפע במיוחד במוח ביחס לשאר הרקמות, והשקטת MECP2 מחוץ למוח בעכברים גורמת לפנוטיפים מינימליים כמו עייפות בעת פעילות גופנית ואבנורמליות בעצמות. פנוטיפ זה תואם עם סקוליאוזיס ואוסטיאופורוזיס מוקדמת ושברים, שהם נפוצים בתסמונת רט[24,79].

מחקרים אלה מראים שהתסמונת היא הפרעה רחבת היקף במוח – לא רק באזורים מסוימים. יש ירידה בנפח המוח, תאי עצב קטנים וצפופים מהרגיל, שלוחות עצביות קצרות ודלות, ומבנה לא תקין של קצוות התאים (קוצים דנדריטיים). כל אלה משקפים תקשורת לקויה בין תאי העצב – אך בניגוד למחלות ניווניות, אין אובדן מסיבי של תאים או "התפוררות" של המוח. הפגם ב- MeCP2 משפיע לא רק על תאי עצב אלא גם על תאי תמיכה כמו אסטרוציטים, שתורמים רבות לתפקוד התקין של המוח. הוכח שבמודלים של עכברים – אם מחזירים את החלבון MeCP2 לאסטרוציטים, ניתן לשפר את תפקוד תאי העצב. גם לתאי מיקרוגליה יש תפקיד אפשרי, אבל הוא עדיין לא ברור לגמרי. כמו כן, החוקרים זיהו קשר ברור בין חוסר ב־MeCP2לבין ירידה בפעילות של מוליכים עצביים – חומרים שאחראים להעברת מסרים במוח, כמו דופמין, סרוטונין, נוראדרנלין, אצטילכולין GABA ,וגלוטמט. כשיש חוסר איזון ביניהם, זה משפיע על תפקודים חיוניים כמו נשימה, תנועה, זיכרון והבנה. במיוחד נמצא כי שיבושים במסרים בין תאי עצב "מעוררים" (גלוטמט) לתאים "מרסנים (GABA) "גורמים להפרת האיזון העדין הדרוש לפעילות תקינה של מעגלי המוח. במודלים של עכברים, כשמחזירים את MeCP2 רק לתאי – GABA ניתן להחזיר תפקודים רבים. לבסוף, נמצא ש- MeCP2 נחוץ לא רק להתפתחות המוח בילדות, אלא גם לתחזוקתו השוטפת לאורך כל החיים. כשמשיבים אותו לעכברים בוגרים – חלק מהתסמינים משתפרים. זה מעודד את הרעיון שתסמונת רט עשויה להגיב גם לטיפולים שניתנים בשלב מאוחר, כמו תרפיה גנטית.

שינויים נוירוניים וסינפטיים

בהתאם לממצאים פתולוגיים חוסר ב- Mecp2 במודלים של עכברים קשור להשלכות מבניות ותפקודיות ברמה הנוירונית והסינפטית. חריגות אלה מתפתחות בהדרגה (כמו אפקט דומינו) לתבניות תסמינים חמורות ברמת האורגניזם לאורך הבשלת ההתפתחות של מעגלים עצביים והעידון שלהם כתוצאה מהתנסויות. ירידה כללית בנפח המוח נצפית כמעט באופן אוניברסלי בבנות עם תסמונת רט, עם ירידה סלקטיבית בקליפת המוח הקודקודית האחורית (dorsal parietal cortex) בסריקות MRI כתכונה ייחודית של ההפרעה, וירידה באונה המצחית הקדמית (anterior frontal lobe) כמתאם לחומרה הקלינית[92]. המאפיינים האופייניים לפתולוגיה העצבית של תסמונת רט – כולל מוח קטן יותר, נוירונים קטנים יותר, צפיפות גבוהה יותר של נוירונים, דנדריטים קצרים יותר עם פחות הסתעפויות וקוצים

דנדריטיים לא טיפוסיים – אושרו והורחבו על ידי הדמיות מוח חיות ומחקרי מוח לאחר מוות, ונצפו כולם גם במודלים של עכברים[72,74,94]. השלכות תפקודיות כוללות, באופן כללי, שיבוש בהעברת אותות סינפטית מעוררת ומעכבת, וכן הפרעה לפלסטיות סינפטית ארוכת טווח מסוג הביאן (Hebbian) והומאוסטטית (שומרת איזון)[95].

בעוד שההשלכות הנוירו-התפתחותיות של מחסור ב-MeCP2 במהלך ההתפתחות העוברית והפוסט-לידתית הוסקו היטב, יש תפקיד מתמשך ל-MeCP2 במערכת העצבים במהלך החיים. באופן חשוב, החזרת הביטוי של MECP2 בעכברים צעירים ומבוגרים יכולה להציל מגוון פנוטיפים תפקודיים. לפיכך, MECP2 נחשב כחשוב לשמירה על פנוטיפ נוירוני בריא ולאו דווקא כתפקיד ספציפי בהתפתחות עצבית. קונספט זה חשוב משום שהוא מרמז על כך שתסמונת רט עשויה להיות ניתנת לטיפול באמצעות אסטרטגיות שיחזור גני.

שינויים במוליכים עצביים

כאמור, הגן MeCP2 מתבטא בכל רחבי מערכת העצבים, והשיבוש בו משפיע כמעט על כל מערכת של מוליכים עצביים שנבדקה – הן בבני אדם והן במודלים של בעלי חיים. תחילה התמקדו החוקרים במוליכים ממשפחת האמינים (כמו דופמין ונוראדרנלין), משום שהתנהגותן של בנות עם רט רמזה על שיבושים בתחומים אלו. לדוגמה, נוראדרנלין קשור לבעיות נשימה, ודופמין לתנועתיות. הוכח שבקרב חולים ובמודלים של עכברים עם MeCP2 פגום, יש ירידה ברמות דופמין, סרוטונין ונוראדרנלין – וגם בירידה ברמות הקולטנים שלהם ובתוצרים שלהם. גם מערכת האצטילכולין (שקשורה לזיכרון ותשומת לב) מראה פעילות ירודה. כאשר החוקרים מחקו את הגן MeCP2 באזורים מסוימים במוח או בתאי עצב מסוימים בלבד, נראו תסמינים שונים של רט – תלוי היכן בוצעה המחיקה. כך למשל, כשמחקו את MeCP2רק בתאים שמשחררים אצטילכולין, נפגעה היכולת לזהות ולהיזכר במידע. למעשה, כל מחקרי ה-knockout הספציפיים לסוגי תאים ואזורי מוח, כולל נוירונים מונואמיניים, נוירונים כולינרגיים, ההיפותלמוס, מוח הקטן, סטריאטום, גרעיני הבסיס, המוח הקדמי, ועצבים סנסוריים וחוט שדרה, הובילו למגוון תופעות RTT כמו שצפוי. עם זאת, הממצאים החזקים ביותר הגיעו כאשר החוקרים מחקו את הגן בתאים שמעבירים את המסרים העצביים המרכזיים ביותר: תאי גלוטמט (מעוררים) ו־ GABA (מרסנים). כשחסר MeCP2 בתאים האלו, העכברים הבוגרים חסרי MeCP2 מפתחים כמעט את כל הסימנים של תסמונת רט: בעיות תנועה וקואורדינציה, ליקויים בלמידה ובזכרון, פרכוסים, בעיות נשימה, השמנה ואף מוות מוקדם. ולעומת זאת, כשמחזירים את MeCP2 רק לתאי GABA ניתן לתקן חלק מהתסמינים הקשים. כמו אטקסיה, אפרקסיה בעכברים. בסיכומו של דבר, נראה שתסמונת רט נגרמת משיבוש עמוק באיזון בין תאי מוח שמעוררים לפעולה לבין תאים שמרסנים אותה – איזון שהוא חיוני לתפקוד תקין של המוח.

באופן כללי, דיספונקציה במעגלים היא מנוע מרכזי בפתופיזיולוגיה של RTT, כנראה כתוצאה משילוב של גורמים כולל שינוי בשידור סינפטי ובפלסטיות סינפטית, שינויים בתכונות אינטרינזיות וניהול נוירומודולציה, כמו גם שינויים מבניים ברמות תאיות ומעגליות. התרומה היחסית של גורמים אלה באזורים שונים במוח ובמסלולים ארוכי טווח עדיין מאתגרת להבנה ולא הוסברה לחלוטין. בסך הכל, הנתונים הנוירוביולוגיים תומכים בהשערה ש-RTT הוא הפרעה דינמית של התפתחות ותחזוקה של סינפסות.

<u>אבחון</u>

האבחון של RTT מבוסס על קריטריונים מוסכמים משנת 2010, עדכון להנחיות קודמות, אשר דורשות את נוכחותה של נסיגה התפתחותית אחרי תקופה נורמלית בתחילת הפוסט-נטלית (כלומר, פעמים רבות לא נראית אבנורמליות או שהיא מאוד מעודנת)[4,26,30,114]. רוב הבנות שמאובחנים עם RTT (~85%) עומדים בקריטריונים ל-RTT קלאסי. נוכחות של מוטציות ב- MECP2 תומכת אך אינה מאשרת את

האבחון של RTT, שכן וריאנטים בגן נמצאים ביותר מ-96% מהבנות עם RTT קלאסי אך רק בכ-75% מאלה עם RTT לא טיפוסי[5]. לאור הקשר הגבוה בין תכונות הליבה של RTT לבין וריאנטים של MECP2 והשלכותיהם הפרוגנוסטיות והטיפוליות, בדיקה גנטית מתבצעת באופן שגרתי כאשר יש חשד לאבחון של RTT. בדיקות גנטיות עשויות לכלול פאנלים המכסים גנים הקשורים להפרעות נוירו-התפתחותיות אחרות, סריקות של כל האקסום או כל הגנום. עד כה, רק הצגת המקרה וההתפתחות של המופעים הקליניים מהווים את הבסיסים האבחוניים עבור RTT, כיוון שאין כיום בדיקות מעבדה או הדמיה (שבדרך כלל מבוצעות כחלק מבדיקת עיכוב התפתחותי) שעשויות להוות מקור מידע בתחום זה[4]. עם זאת, וריאנטים פתוגניים של MECP2 נמצאו גם אצל בנות שלא עומדים בקריטריונים הקליניים של RTT[9,115]. RTT מאובחנת בדרך כלל במהלך השנה השנייה לחיים, עם גיל ממוצע של 2.7 שנים עבור RTT קלאסי ו-3.8 שנים עבור מצגות לא טיפוסיות[116]. לפעמים התסמונת מזוהה בבנים, אך הביטוי שלהם שונה מאוד.

חלק מהמאפיינים המוקדמים בתסמונת רט יכולים להקל על האבחנה, בעוד שאחרים מקשים עליה. מבין הראשונים נכללת "התנהגות טובה מדי", שבה תינוקות נוטים לאכול ולישון אך אינם בוכים או חסרי מנוחה. היקף הראש עשוי גם להאט כבר בגיל 30–45 ימים לחיים, דבר שתורם לחשד אבחנתי[122]. בנוסף, עיכוב בהתפתחות שנראים לאחר גיל 6 חודשים[25], עשויים לטשטש את אובדן התקשורת וכישורי הידיים. ילדות עם תסמונת רט בדרך כלל מפתחות זחילה לעיתים נדירות, ועיכובים בקימה לעמידה ובהליכה לאורך רהיטים הם שכיחים[25]. במהלך תקופת הנסיגה, לרוב בין גיל 18 ל-30 חודשים, ייתכן שהילדה תהיה שקטה מדי, פחות מתקשרת, או אף תדחה ניסיונות להחזיק אותה כשהיא נסערת, ותכונות דמויות אוטיזם עלולות להתבלט[115,123,124]. בערך באותו הזמן, או בוודאות בסמוך לשלב הנסיגה, מופיעות תנועות ידיים סטריאוטיפיות[27]. כל ילדה עם תסמונת רט מפתחת דפוס ייחודי של תנועות ידיים סטריאוטיפיות, ולא דפוס זהה של תנועות חזרתיות שמתפתח בצורה אחידה בקרב כל הקבוצה[27]. בסביבות תקופה זו (גיל שנה עד שנתיים וחצי), ולאורך השנה או השנתיים הבאות, ניתן להבחין ביציאה מתקופת הנסיגה דרך שיפור בקשב ובאינטראקציה, היעלמות תכונות אוטיסטיות, והופעת סימנים טיפוסיים של רט כגון פרכוסים והפרעות נשימה.

גילוי מוקדם

סקר יילודים לגילוי מוטציות ב- MECP2 למרות שהוא אפשרי מבחינה תיאורטית, לא בוצע בפועל מבחינה קלינית בגלל היעדר טיפול יעיל. עם הזמינות הנוכחית של טרופינטיד (trofinetide) ומוצרים תרופתיים אחרים, וכן המאמצים המתפתחים בתחום התרפיה הגנטית, הפך הגילוי המוקדם של תסמונת רט למושך יותר. עם זאת, גם גילוי מוטציה ב- MECP2 לא בהכרח מבטיח שהמוטציה תגרום לתסמונת רט. ייתכן כי בנות עם מוצטיה יהיו נוירולוגית תקינים או שיציגו עיכוב התפתחותי מתון בלבד, עקב רמות מועדפות של השתקת כרומוזום X . למרות שסקר יילודים היה מספק מידע על שכיחות באוכלוסייה, אין אפשרות להשתמש בו כיום כדי לקבוע את הסבירות של אדם לפתח תסמונת רט, מכיוון שעדיין אין קריטריונים מנבאים עבור מוטציות ב- MECP2 .

מניעה

נכון לעכשיו, מניעה ראשונית אינה אפשרית, מכיוון ש- 99% מהמקרים נובעים ממוטציות דה נובו או ספורדיות, ובדרך כלל מהעותק האבהי של כרומוזום X[136-139]. במקרים נדירים ביותר, המוטציה עוברת בתורשה עקב מוזאיקה[140] או השתקה מוטה של כרומוזום X [141] כאשר האמהות אינן מושפעות במידה רבה, ויש להן השתקה מלאה או כמעט מלאה של כרומוזום X הלא תקין כך שרוב התאים שלהן מבטאים את הכרומוזום התקין. ביטוי זה גורם לכך שהאמהות יהיו תקינות מבחינה פנוטיפית (מבחינת ביטוי חיצוני), או שתהיה להן פגיעה התפתחותית משמעותית ללא מאפיינים נוספים של תסמונת רט[142,143].

מניעה משנית כיום מתמקדת במחלות נלוות, והדבר מתאפשר הודות להתרחבות הידע על ההיסטוריה הטבעית של המחלה. בהתאם לכך, פותחו קווים מנחים מוסכמים לניהול (המחלה), אשר נדונים בסעיף הבא.

ניהול הטיפול בתסמונת רט

RTT היא מחלה חמורה ודינמית עם ביטויים נוירולוגיים ובמערכות רבות[4,21,63]. לכן, ניהול המחלה הוא מורכב ודורש ניטור רציף לאורך זמן, כאשר בעיות ספציפיות שדורשות השגחה משתנות עם הגיל המתקדם. הידע ההולך ומתרקם על ההיסטוריה הטבעית של המחלה איפשר להגדיר את השינויים הנוירולוגיים שחווים הפרטים המושפעים לאורך חייהם, וכן את הזמן שבו מתפרצות ומתקדמות תחלואות נלוות במהלך הזמן[21,63]. במהלך הזמן, הנחיות שפותחו על ידי קבוצות מומחים קליניים בינלאומיות, שילבו ראיות נוספות להמלצות בהתבסס על ניסיון מהקליניקה. עד כה, ניהול המחלה כלל מניעה ושיפור של ביטויים שכיחים בשילוב עם יישום כל טווח טיפולי השיקום ושימוש בתרופות מחוץ להתוויה הרגילה[21,145,146]. טרופיניטיד, תרופה הקשורה ל-IGF1, היא התרופה הספציפית הראשונה למחלה שהתווספה לארסנל התרופות. ה-FDA אישר את התרופה במרץ 2023, לאחר ניסויים קליניים שהראו שיפור במגוון רחב של סימפטומים, כולל תנועות ידיים או סטריאוטיפיות, התנהגויות חזרתיות, קולות, הבעות פנים, מבט עיניים והתנהגויות לא טיפוסיות (כגון הפרעות מצב רוח והתנהגויות מפריעות) בקבוצות בגילאים 2-20 שנים[28,149]. כתוצאה מכך, התרופה אושרה לטיפול בבנות עם RTT בגיל 2 ומעלה. טרופיניטיד זמינה כפתרון נוזלי הנלקח דרך הפה, ומנוהלת או דרך הפה או דרך צינור גסטרוסטומיה. ניתן לנהל אותה גם דרך צינורות גסטרוג'גונליים באמצעות פורט גסטרוסטומיה. רוב המטופלים חווים שלשולים, שניתן להקל עליהם בעזרת מגוון המלצות שפורסמו[150,151]. ירידה במשקל היא גם תופעה נפוצה. הניסוי המרכזי בטרופיניטיד הראה גם שיעור גבוה יותר של הקאות, חום, התקפים, חרדה, ירידה בתיאבון, עייפות ודלקת גרון בבנות שקיבלו את התרופה לעומת קבוצת הפלסבו[152]. לא מצוינות התוויות נגד לנטילת טרופיניטיד, אך יש לקחת בחשבון את תפקוד הכליה ואינטראקציות תרופתיות אפשריות. אורך זמן הטיפול לא נקבע; עם זאת, בהתחשב באופייה וחומרתה של RTT, צפוי טיפול ארוך טווח. התפקידים המשוערים של טרופיניטיד בתקשורת התאית ובדלקת עצבית (כלומר, הפחתת ציטוקינים פרו-דלקתיים) מדגישים גם את הצורך בהבנה טובה יותר של תהליכים אלו בפתוגנזה של RTT ושל הפרעות סינפטיות אחרות. למרות שפרופיל הבטיחות והיעילות של טרופיניטיד לא אידיאלי, פיתוחה המוצלח כתרופה הראשונה שאושרה על ידי סוכנויות רגולציה עבור RTT הוא אבן דרך בתחום ומספק עידוד לעתיד לפיתוח אפשרויות טיפוליות יעילות יותר בדור הבא.

גישה מבוססת גיל

למרות שמחקרים תיארו שלבים של המחלה בתסמונת רט[153], כיום מומלצת גישה המבוססת על תקופות גיל מקובלות, בהתחשב בטווח הפנוטיפי הרחב שנצפה . כל תקופת גיל מאופיינת בליקויים ובתחלואות נלוות ייחודיים, הדורשים אמצעים מונעים וטיפוליים[21]. לדוגמה, ילדות מוקדמת (עד גיל 5), שבה מופיעות נסיגה ותכונות הליבה; ילדות מאוחרת (בין גיל 5 ל־12), שבה מזוהים מצבים רפואיים נלווים מרובים, על רקע יציבות נוירולוגית יחסית; גיל ההתבגרות (12–21 שנים), המאופיין בדאגות הקשורות לגיל ההתבגרות, החמרה בליקויי תקשורת ותנועה, תחלואות נלוות של מערכת השלד והשרירים, וסיום הלימודים בבית הספר; והבגרות (21 שנים ומעלה), תקופה שבה הליקויים והתחלואות הנלוות עלולים להמשיך ולהחמיר, על רקע של תסמינים פרקינסוניים והסתגרות חברתית.

מרגע האבחון, מומלצות הערכות למעקב אחר התקדמות המחלה והתגובה להתערבויות אחת לשנה או בתדירות גבוהה יותר, בהתאם לגיל המטופלת ולמצבה הקליני. למרות שהניהול הנוירולוגי הוא מרכזי בטיפול בבנות עם תסמונת רט, המגוון הרחב של הביטויים הקליניים שהוזכרו לעיל ובסעיפים הבאים מחייב מעורבות של מספר רופאים מומחים[21]. שירותי שיקום, כולל פיזיותרפיה, ריפוי בעיסוק, טיפול בדיבור ו/או אמצעי תקשורת תומכת, הם גם חיוניים ויש להתחיל בהם מוקדם ככל האפשר[146,159]. טיפולים נוספים, כגון שחייה בפיקוח, רכיבה על סוסים וטיפול במוזיקה, עשויים להיכלל לפי הצרכים האישיים והזמינות המקומית. הטמעת חלק מההתערבויות הללו בבית, וכן שירותי הפוגה (למטפלים), חשובים גם כן להקלת העומס על המטפלים. הדאגות המרכזיות של המטפלים לאורך שלבי המחלה

ובכל קבוצות הגיל כוללות תקשורת, פרכוסים, תפקוד הידיים, ניידות ועצירות[160]. כולם דורשים ערנות מתמדת, אך קשיי תקשורת מדווחים כמרכיב בסיסי בניהול הטיפול לאורך הפעילות היומיומית, כולל בבית הספר.

ילדות מוקדמת

בגיל הילדות המוקדמת, בנוסף לניהול תסמינים ראשוניים, המיקוד צריך להיות במעקב אחרי גדילה ותזונה כדי להבטיח התקדמות מתמשכת. מכיוון שקשיים בהאכלה ועיכול הם בעיות לכל החיים, יש להעריך את מערכת העיכול מהקצה העליון ועד הקצה התחתון, ובמידת הצורך לכלול בדיקות כמו בדיקות בליעה, הדמיה של מערכת העיכול העליונה או אנדוסקופיה, בדיקת ריקון קיבה ואפילו הדמיה של כיס המרה או אנדוסקופיה. תסמינים קליניים נפוצים כוללים בעיות בלעיסה ובבליעה, ריפלוקס גסטרואסופגי, ריקון קיבה איטי ועצירות. בנות עם RTT מציגות האטה בגדילה של גובה, משקל והיקף ראש, ולכן יש להעריך את המדדים הללו לפי תרשימים נורמטיביים סטנדרטיים ולתעד אותם בהתאם. נוסף על כך, פותחו תרשימי גדילה ספציפיים ל-RTT. חשוב לשמור על גדילה תקינה על ידי מעקב אחרי הקשר בין משקל וגובה באמצעות מדידות BMI, לפחות עד גיל ההתבגרות. כישלון לשמור על משקל תקין, שעשוי להוות בעיה בשנה השנייה לחיים עקב צריכה לא מספקת או חוסר יכולת לבלוע מזון ושתייה בצורה בטוחה, עשוי לדרוש שימוש במסמיכי מזון או הסתמכות מוחלטת על אמצעי האכלה חלופיים כמו צינור גסטרוסטומיה, שיכול גם להוות מסלול חלופי לתרופות כאשר לא ניתן ליטול תרופות דרך הפה בצורה בטוחה. השימוש בצינורות גסטרוסטומיה נפוץ בקרב שליש או יותר מהבנות עם RTT[162]. בזמן הכנסת צינור הגסטרוסטומיה, מומלץ מאוד לבצע גם פרוצדורה של פונדופליקציה (בה יוצמד חלקו העליון של הקיבה לחלק התחתון של הוושט כדי לחזק את סוגר הוושט התחתון), שכן צינור הגסטרוסטומיה בלבד לא מונע את האפשרות של ריפלוקס גסטרואסופגי. יש לדון בסיכון לשברים, וחשוב לשקול הערכות צפיפות עצם, כל שנה-שנתיים, בגיל הילדות המוקדמת ובמהלך החיים, שכן שברים שאינם תאונתיים עשויים להופיע ב-30% מהמקרים בתסמונת רט[157,163].

ילדות מאוחרת והתבגרות

בילדות המאוחרת, בנוסף לדאגות לגבי תזונה וגדילה, עשויות להופיע בעיות כמו פרכוסים, בעיות נשימה, עקמת ובעיות התנהגותיות (כגון חרדה ופגיעה עצמית). במהלך תקופה זו ובמהלך ההתבגרות, הערכת ההתפתחות המינית חשובים. גיל ההתבגרות המוקדם נצפה ב-25% מהבנות[164], ולמרות שזה יכול להיות מוגבל להתפתחות שיער ערווה, ייתכן שיהיה צורך בהפנייה לאנדוקרינולוג. הבעיות שתוארו לעיל נמשכות גם בהתבגרות, כאשר בעיות אורתופדיות, במיוחד עקמת, קיצורי גידים ופריקת ירך, נעשות בולטות ודורשות התערבות כירורגית לעיתים קרובות. ייתכן שיהיה צורך בבדיקת רנטגן לאיתור עיוות בעמוד השדרה, כשהבדיקה מתבצעת בתנוחה שוכבת. עיוות חריג ידרוש לפחות מעקב שנתי ומעקב חצי-שנתי אם העיוות עולה על 20°. יש לשקול ניתוח אם העיוות עולה על 40°[79,155,165]. כיוון שדיסטוניה (עיוות בתנועת השרירים) עשויה להתרחש בתקופה זו, ייתכן שיהיה צורך באורטוטיקה מתאימה והפנייה לרפואה פיזיקלית לכל מי שיש לו טונוס שרירים לא תקין או הליכת בהונות[21].

בגרות

בבגרות, בעיות חדשות מצטרפות להפרעות ולתסמינים הנלווים. במדינות בהן ניתנות התערבויות בבית הספר, תקופת הבגרות עשויה להוביל לסיום טיפול יומיומי וחלק מהטיפולים. לכן, זיהוי שירותים מתאימים לתמיכה במבוגרים הוא קריטי. בנוסף, הידרדרות בבריאות העצם עשויה להתרחש, וייתכן שיהיה צורך בהערכה נוספת על ידי אנדוקרינולוג (לדוגמה, בדיקת צפיפות עצם). בעיות מוטוריות, כולל נוקשות מוגברת, התכווצויות שרירים ודיסטוניה, נוטות להיות שכיחות יותר מאשר בילדות או בהתבגרות, ודורשות תשומת לב מוגברת ממומחים בנוירולוגיה, אורטופדיה ורפואה פיזיקלית[22,166]. יש גם לעקוב אחר נסיגה חברתית ודיכאון אצל מבוגרים עם RTT. במדינות רבות, עם התקרבות הילדים לגיל ההתבגרות, יש להכין מסמכי אפוטרופסות ונהלים ניהוליים להורים או למטפלים האחראיים. כך תתאפשר גישה

נכונה לשירותים עבור בנות שאינם יכולים לבחור בעצמם, ותספק הגנה על רכושם מפני התערבות ממשלתית.

איור 5 | תסמינים קליניים של תסמונת רט

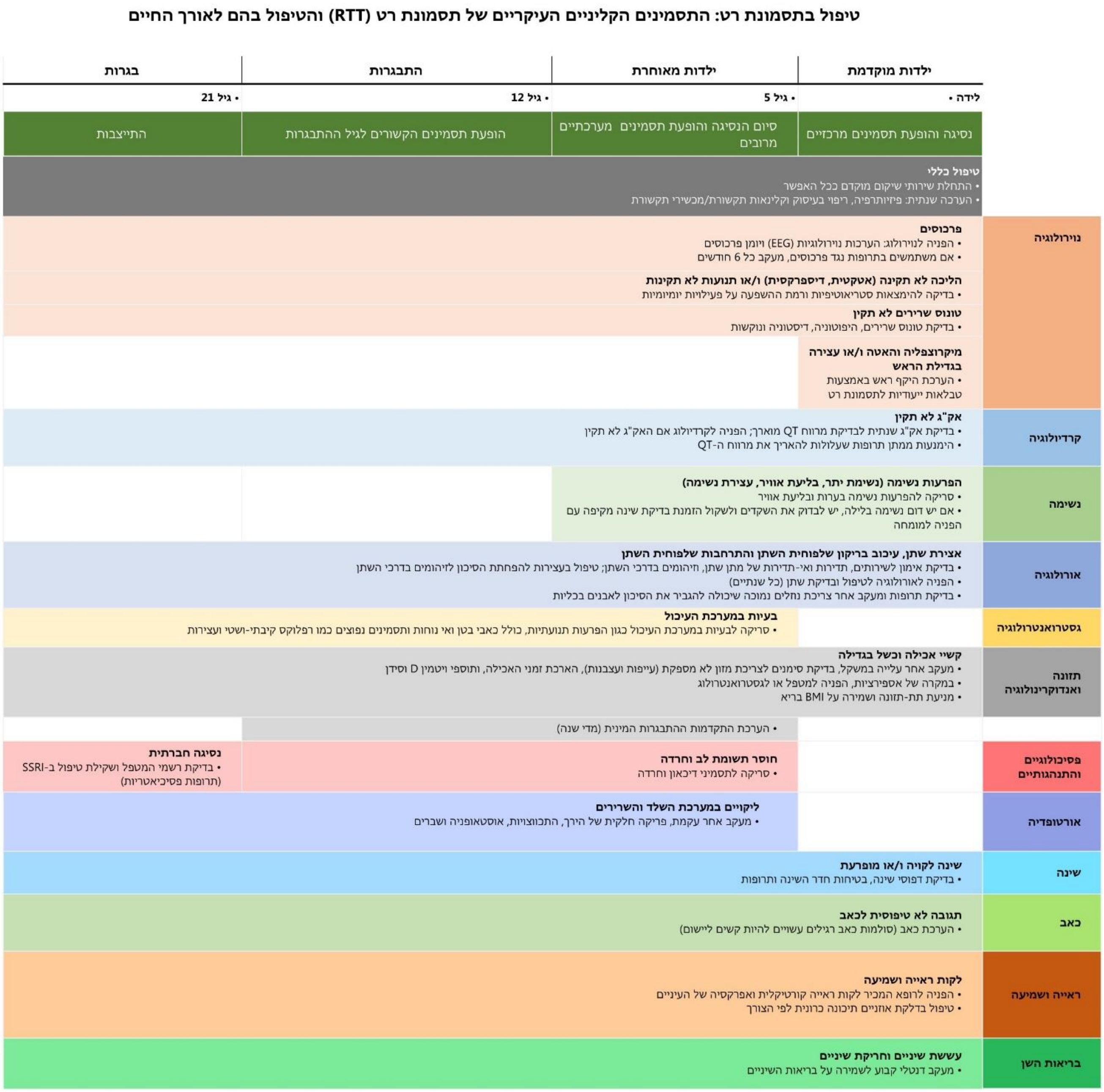
התסמינים הקליניים המרכזיים של תסמונת רט (RTT) ואופן ניהולם לאורך החיים מוצגים באיור. הנושאים השכיחים מאורגנים לפי מערכת גופנית או תחום קליני.

ECG - רישום פעילות חשמלית של הלב (אלקטרוקרדיוגרפיה),

EEG - רישום פעילות חשמלית של המוח (אלקטרואנצפלוגרפיה),

QTc - מקטע QT מתוקן,

SSRI - תרופות מעכבות ספיגה חוזרת של סרוטונין.



שיקולים כלליים בטיפול

לאחר אבחנה קלינית, מתבצע בדיקת MECP2 כדי לספק ראיות תומכות. תוצאה חיובית נמצאת ביותר מ-96% מהבנות העומדים בקריטריונים הקליניים ל-RTT הקלאסי[5]. ההמלצות הנוכחיות תומכות במגוון הבדיקות הגנטיות, כולל ריצוף הגן ובדיקות אחרות לזיהוי מחיקות גדולות, בזמן האבחנה הקלינית הראשונית[21]. לאחר תוצאה חיובית, מומלץ לבצע בדיקה של ההורים לנשאות. בדיקות גנטיות טרום לידתיות גם עשויות להיות אופציה בהקשר הקליני הנכון. ייעוץ משפחתי על תוצאות בדיקות גנטיות הוא חיוני, וייתכן שיידרש הפנייה לייעוץ גנטי. כמו כל אדם, יש לבצע בדיקות בריאות שגרתיות עבור בנות עם RTT, אך ספקי שירותי הבריאות צריכים להכיר את הבעיות המורכבות המעורבות ולספק זמן נוסף לכך. לכן, זיהוי ספק שירותי הבריאות שמודע לבנות עם RTT ויכול לתאם טיפול ולהפנות לשירותים המתאימים לפי הצרכים של המטופלת הוא קריטי. תמיכה במטופלות צריכה לכלול לפחות ביקורים שנתיים וכל הערכה לטיפול חרום שכוללת סקירה של בריאות כללית, תרופות ואלרגיות, הערכות גדילה, הערכות של שלב טנר (שיטה סטנדרטית למעקב התפתחות מאפיינים מיניים שניוניים במהלך הילדות המאוחרת וההתבגרות) ובדיקות מעבדה שנתיות לפחות שכוללות ספירת דם מלאה, פרופיל מטבולי, פרופיל שומנים ורמות ויטמין D (שיש להמליץ שיהיו באמצע טווח הנורמלי (>30-40 ננוגרם למ"ל)). כיוון שהארכת מקטע QT נוכחת אצל עד 20% מהבנות עם RTT יש לבצע בדיקות א.ק.ג שנתיות והפניה לקרדיולוגיה כאשר יש חריגות[21].

טיפול רב-תחומי

ישנם תסמינים קליניים נוספים שמופיעים בגילאים שונים, כולל ירידה בתיאבון, שעשויה לדרוש הפנייה לגסטרואנטרולוגיה, ושיבושים נשימתיים מרובים (עצירת נשימה בערות, כחלון, התנשמויות (היפרוונטילציה), בליעת אוויר ונפיחות נלווית). יש לציין כי קיימות ראיות מינימליות שתומכות בשימוש בתרופות עבור אי-סדירות נשימה. ייתכן שיהיה צורך בהפניות נוירולוגיות עבור מגוון בעיות, בעיקר, הימצאות של התקפים/אפילפסיה או אירועים פרוקסיזמליים לא אפילפטיים (המכונים "התקפי רט"). הבחנה בין התקפים אפילפטיים לאירועים פרוקסיזמליים לא אפילפטיים ללא עזרת אלקטרואנצפלוגרם (EEG) היא לעיתים קרובות קשה[21]. עם זאת, מטפלים יכולים לסייע על ידי מתן רשומות של אירועים אלו, כולל סרטונים ביתיים. בסופו של דבר, האבחנה עשויה להתבצע באמצעות ניטור וידאו-אלקטרואנצפלוגרפי. ניהול של התקפים צריך להתבצע על בסיס ראיות מצטברות אלו ויידרש מעקב קבוע, בדרך כלל כל 6 חודשים עם בדיקות דם, בהתאם לסוג התרופה נגד התקפים שנבחרה. ספקי שירותי הבריאות צריכים גם להעריך את התקשורת והאינטראקציה החברתית; טונוס שרירים, כולל דיסטוניה ונוקשות; תפקוד ידיים ותנועות סטריאוטיפיות; הליכה, בין אם עצמאית או עם עזרה; הימצאות של הפרעת תנועה; וראיות להתנהגויות חריגות[21,132]. יש לעקוב אחרי הכנסת יד לפה בתדירות גבוהה, נשיכה עצמית או שפשוף ידיים חוזר למנוע פגיעה בעור. קשיים התנהגותיים, שעשויים להיות בולטים בסביבות בלתי מוכרות, עמוסות או רועשות, כוללים חרדה ונסיגה חברתית, כמו גם פציעה עצמית ואלימות כלפי אחרים. מעכבי קליטת סרוטונין סלקטיביים ותרופות נוירולפטיות לא טיפוסיות מומלצות כאשר טיפול התנהגותי נכשל או אינו זמין. קשיים בהתחלת ושמירה על שינה עשויים לדרוש ייעוץ מומחה. הפרעות בשינה עשויות להיות תכופות וקשורות לרעב, ריפלוקס קיבתי-וושט או עצירות. אם קיימת נחירה או הפרעות נשימה נפוצות במהלך השינה, ייתכן שיהיה צורך בבדיקת שינה. במקרה של תסמונת רגליים חסרות מנוחה, ייתכן שיהיה צורך לבדוק רמות פריטין. בתחום עזרי השינה, מומלץ להשתמש במלטונין להתחלת שינה וטרזודון, קלונידין וגבאפנטין (במקרים של ילדות מתחת לגיל 6) לשמירה על שינה[21,167]. בנוסף, יש להעריך את בטיחות המיטה והחדר. אם הילדה ניידת ומסוגלת לשוטט בלילה כאשר המטפלים ישנים, מיטת שינה בטוחה או מניעת יציאה מהחדר הם פתרונות מתאימים. נושאים נוספים שצריך לשקול הם: דלקות בדרכי השתן חוזרות, בגלל פגיעות במובילות; סף כאב, שהוא בדרך כלל גבוה, מה שיכול להסתיר שברים או פציעות אחרות; וסף סבילות לחום מוגבל, גם כאשר הידיים והרגליים קרות, ולכן יש לעקוב אחרי חשיפה לחום גבוה בקיץ.

מכשולים בטיפול

בגלל שכיחותה הנדירה של תסמונת רט, ספקי שירותי הבריאות הראשוניים ומקצועות בריאות אחרים מאד מוגבלים במתן טיפול הולם לבנות עם תסמונת רט[168]. הגישה למומחים ולשירותים במערכת טיפול למבוגרים שאינה מכירה הפרעות נוירו-התפתחותיות מסבכת עוד יותר את המצב[169,170]. שילוב של רופאי ילדים, רופאים פנימיים או רופאי משפחה, לאחר הכשרה מתאימה, עשוי להיות פתרון, שכן בעיה זו נפוצה בהפרעות נוירו-התפתחותיות ואינה ייחודית לתסמונת רט. חלק מהמגבלות הללו מטופלות על ידי ההנחיות המוסכמות שהוזכרו לעיל, שמטרתן לקדם את שילוב הטיפול בין ספקי שירותי הבריאות הראשוניים וההתמחויות ולהציע הנחיות תואמות גיל להתמודדות עם מגוון תסמינים[21]. למרות שהנתונים מוגבלים עבור הפרעות נוירו-התפתחותיות באופן כללי[171], האתגרים בגישה לטיפול איכותי עבור בנות עם תסמונת רט נראים גדולים יותר באזורים עם הכנסה נמוכה ובינונית מאשר באזורים עם הכנסה גבוהה[172].

איכות חיים

בזכות שיפורים ניכרים בטיפול, תוחלת החיים של בנות עם תסמונת רט (RTT) עלתה, וחלק גדול מהמטופלות שורדות עד שנות ה-50 לחייהן[10,35]. חוסר יכולת ללכת, מספר האשפוזים, מצב תזונתי ובריאותי ירוד, וחומרת ההתקפים האפילפטיים, הם בין הגורמים שמשפיעים באופן משמעותי על תחלואה ותמותה בטווח הארוך. עם זאת, כתסמונת נוירו-התפתחותית חמורה ומתקדמת, איכות החיים מושפעת לא רק מנושאים רפואיים, מכיוון שהקשיים התפקודיים המתמשכים והתחלואה הנלווית עלולים להוביל לנטל פיזי, רגשי, חברתי וכלכלי כבד על החולות עם התסמונת ועל משפחותיהן. הגורמים בעלי ההשפעה הגדולה ביותר על איכות החיים של בנות עם RTT כוללים: תקשורת, יכולת ניידות, כישורי אכילה, גיל הופעת תנועות הידיים הסטריאוטיפיות, חומרת ההתקפים האפילפטיים, בעיות שינה וקשיים התנהגותיים[173-175]. חומרת הקשיים הגופניים וההתנהגותיים של הילדה, ובמיוחד קשיי האכלה, ידועה כמשפיעה על רווחת המטפלים, הן פיזית והן נפשית[1,176-178]. גורמים נוספים המשפיעים על איכות חייהם של המטפלים כוללים את גילם, הדרישות מהם, ואתגרים תפקודיים וכלכליים של המשפחה[177-180]. אמהות לילדות עם RTT נמצאות בסיכון מוגבר לפתח חרדה, ואולי גם דיכאון[176,181]. ראוי לציין כי הבריאות הנפשית של המטפלים נראית מושפעת יותר מאיכות החיים הפיזית שלהם[177]. הנתונים על אחים ואחיות של בנות עם RTT מוגבלים: מחקר קטן הצביע על הסתגלות פסיכולוגית טובה יחסית176, בעוד שמחקר אחר שכלל מדגם גדול יותר, שבחן את השפעת גידול ילדים עם תסמונת דאון, הראה כי קיימים גם יתרונות וגם חסרונות בקרב אחים בקבוצת רט[182]. מחקר בינלאומי רחב היקף על נטל המחלה[183] מצא כי, בהתאם לדיווחים מהמחקר האמריקאי על ההיסטוריה הטבעית של תסמונת רט[160] תכונות הליבה וההפרעות הנלוות - כמו ירידה בתקשורת וביכולת השימוש בידיים - משפיעות במיוחד על איכות החיים של החולות עם RTT ושל המטפלים בהם[183]. יחד עם זאת, גם תסמינים אשר נחשבים בעיני מטפלים לקלים יחסית, כולל קשיי שינה, התקפים, אפיזודות שאינן אפילפטיות, כאב ובעיות התנהגות - עלולים להשפיע משמעותית על איכות החיים של המטופלות, ובמיוחד על איכות החיים של המטפלים. למרות שהמידע הקיים על איכות חיים מספק תובנות חשובות, היעדר מדדים תקניים שמתאימים לאנשים עם הפרעה נוירו-התפתחותית חמורה כמו RTT מהווה מגבלה משמעותית. לכן, כלים חדשים[184] ואסטרטגיות ניתוח[185] נמצאים בפיתוח, במטרה להעריך היבטים של איכות חיים שחשובים לילדות[186] ולבוגרות[187] עם תסמונת רט. מחקרים עתידיים צפויים לשפר עוד את הבנתנו את איכות החיים של בנות עם RTT ושל משפחותיהם.

תחזית לעתיד

מאז התיאור המקורי של תסמונת רט לפני 40 שנה[3], הקהילה המדעית ראתה התקדמות מרשימה בהגדרת המחלה, הבנתה, ניהולה ותחזיתה. למרות התקדמות כזו, קיימים אתגרים רבים אך גם הזדמנויות צמחו.

אתגרים אבחוניים והערכתיים

כמו בהפרעות נוירו-התפתחותיות מונוגניות אחרות, המצגת הקלינית של RTT משתנה באופן מפתיע, מה שגורם לקשיים באבחון, ובמיוחד בהערכת התקדמות המחלה. חוסר ההתאמה המוחלט בין נוכחות של מוטציות פתוגניים ב-MECP2 לבין תסמינים קליניים גורם לכך שיש להמשיך להסתמך על קריטריונים קליניים לאבחון של RTT, מה שגורם לעיתים לזמן אבחון ממושך. הזמינות של בדיקות גנטיות להערכה של ילדות עם עיכוב התפתחותי ו/או אפילפסיה בשלב מוקדם הובילה לזיהוי של מוטציות ב-MECP2 אצל ילדות צעירות מאוד, עוד לפני שהופיעו תסמינים אבחוניים של RTT כמו נסיגה התפתחותית, דבר שדורש מעקב לאישור הקשר שלהם לפנוטיפ של RTT. אתגרים אבחוניים חדשים באים לידי ביטוי במקרה של ריצוף גנומי שמגלה מוטציה ב-MECP2 בעלת משמעות לא ידועה אצל ילדה שמציגה תסמינים של RTT לא טיפוסי או אפילו טיפוסי. נוכחות מוטציות ב-MECP2 אצל זכרים עם התפתחות נוירולוגית לא תקינה מהווה אתגר מרכזי, שכן בניגוד לבנות, רוב הזכרים לא מציגים RTT הקלאסי. הגדרת פנוטיפ הזכרים עם מוטציות ב-MECP2 תקל בסופו של דבר על קביעת ההתאמה להחלת קריטריוני אבחון של RTT בקבוצה זו. דילמה נוספת מוצגת אצל ילדות עם כמה תסמינים אבחוניים של RTT ומוטציות בגנים אחרים הקשורים להפרעות נוירו-התפתחותיות אחרות. במקרים אלה, הסיווג האבחוני צריך לקחת בחשבון את הפיצול של תסמונת CDKL5[188] ותסמונת FOXG1[189] כתסמונות נפרדות מ-RTT הלא טיפוסי. בסופו של דבר, ידע נוסף על התסמינים וההתפתחות של בנות ללא RTT אך עם מוטציה ב-MECP2 או עם תסמינים חלקיים של RTT יקבע את הגבולות הגנטיים והפנוטיפיים של RTT ויוביל, בתקווה, לאבחונים מוקדמים ומדויקים.

הערכה וטיפול בבנות עם RTT דורשים גישה רב-תחומית, הכוללת כמעט את כל תחומי הרפואה והשיקום, עם ניסיון באוכלוסייה נדירה זו. לכן, גישה לטיפול מתאים היא מאבק מתמשך. גורמים נוספים שמסבכים את המצב כוללים את העובדה שדרישות הטיפול ספציפיות לכל חולה, משתנות עם הזמן, ושהניהול של בנות עם RTT צריך להיות מעבר לטיפול ספציפי לתסמונת. הצורך במערכת רפואית שמתאימה לבנות עם מוגבלויות התפתחותיות לאורך כל חייהם אינו בעיה ייחודית ל-RTT, אך שיפורים בתוחלת החיים של המחלה מדגישים את חשיבותו. איסוף מתמשך של נתוני היסטוריה טבעית וניסיון קליני, יחד עם שיעור אבחון משופר ואבחון מוקדם, הם המפתח להתמודדות עם רוב האתגרים הללו, כמו גם תובנות המטפלים לגבי המחלות הנלוות המשפיעות ביותר על איכות החיים.

הגברת הידע על פיזיולוגיה פתולוגית

אפילו לפני הגילוי שמוטציות ב-MECP2 גורמות ל-RTT[6], מחקרים במוח וב-CSF אצל בנות עם התסמונת אפשרו את הגדרת המחלה כהפרעה סינפטית נרחבת המעורבת בכל המערכות הנוירוכימיות העיקריות. עידן ה-MECP2 של RTT, עם זמינות מודלים גנטיים של בעלי חיים וב- in vitro, שיפר והרחיב את המושג הזה על ידי אפיון הפרעות ברמת הנוירון, ברמת הסינפסה וברמת המעגל הנגרמות על ידי חוסר ב-MeCP2. הדגמת גמישות סינפטית ארוכת טווח לא טיפוסית, שמתבטאת בחוסר איזון בין עירור לדיכוי, ספציפי לסוגי תאים ואזורים במוח, אפשרה הבנה טובה יותר של סימפטומים של RTT. חשוב לציין שידע נוירוביולוגי זה, יחד עם הבנה טובה יותר של תפקיד MeCP2 ב-CNS, אפשר גם פיתוח ובחינת טיפולים ספציפיים ל-RTT.

פיתוח טיפולים חדשים

השימוש במודלים של בעלי חיים עם חוסר MeCP2 היה חיוני לזיהוי ובחינה של מגוון רחב של מטרות טיפוליות פוטנציאליות, הכוללות מערכות נוירוטרנסמיטריות, גורמי גידול נוירונליים ונתיבי איתות קשורים, ונתיבים מטבוליים. למרות שהתוצאה של כל תוכנית פיתוח תרופות תלויה במספר גורמים, כמו עיצוב מחקר ואיכות אמצעי התוצאה, המאמצים בתחום זה הובילו להצלחה בניסויים של טרופיניטיד, גרסה סינתטית של הטריפפטיד האנדוגני מהדומיין האמינו-טרמינלי של IGF1[28,147,148]. בהתחשב בהפרעה הנוירונית והסינפטית הגלובלית הקשורה לחוסר MeCP2, גישות הכוללות מספר מערכות עצביות ונתיבי איתות הן ביסודן יותר יעילות מאשר התמקדות בנתיב איתות או מערכת נוירוטרנסמיטר אחת בלבד. בהתחשב בחומרה ובמורכבות הקלינית של RTT, גישות טיפוליות מסורתיות (למשל, מיקוד במערכת הגלוטמטית) יימשכו להיבחן. עוד ציון דרך מרכזי בטיפול ב-RTT הוא תחילת ניסויים בטיפול גנטי[190-192]. למרות שניסויים להחלפת גנים כיום מתמקדים בעיקר בהדגמת בטיחות אצל ילדות ומבוגרות, על רקע אישור תרפייה גנטית בהפרעות נוירולוגיות הרסניות אחרות, השיטות החדשניות שלהם להבטחת איזון מינון הגנים הם תוצאה של שנים רבות של אפיון מפורט של ביטוי MECP2[193-194]. בנוסף, אסטרטגיות תרפיה גנטית אחרות כמו הפעלת כרומוזום X, עריכת גנים ועריכת mRNA נמצאות באופק ומשפרות את הסיכוי לשנות את מהלך ה-RTT. בהתחשב באבחון המאוחר יחסית של RTT, שילוב של תרופות ותרפיות גנטיות גם הוא אפשרות למניעת התקדמות ואפילו להיפוך תסמינים קליניים. פיתוח אמצעי תוצאה רגישים לשינויים בהתפתחות טבעית, בהפרעה יחסית הטרוגנית, יהיה המפתח להשגת מטרות אלה. לסיכום, מצב תחום ה-RTT מציע תקווה לשיפור משמעותי באיכות החיים של בנות עם ההפרעה הנוירו-התפתחותית החמורה הזו ושל תנאים דומים.