

Οδοντιατρική αντιμετώπιση ασθενούς με σύνδρομο Rett

Γιαννοπούλου Αγγελική¹, Κωνσταντοπούλου Καλλιόπη², Κασινή Ελένη³,
Δημητρίου Αικατερίνη⁴, Φανδρίδης Ιωάννης⁴, Ζερβού-Βάλβη Φλώρα⁵

Εισαγωγή: Το σύνδρομο Rett είναι μία X-σύνδετη επικρατούσα νευροαναπτυξιακή διαταραχή που εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε θήλεα άτομα λόγω του θανάτου των προσβεβλημένων αρρένων νεογνών. Το σύνδρομο Rett μπορεί να έχει εκδηλώσεις και από στοματογοναθικό σύστημα, με συνηθέστερη εκδήλωση το βρουξισμό.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η παρουσίαση του συνδρόμου Rett, των οδοντοστοματολογικών εκδηλώσεων και της θεραπευτικής προσέγγισης αυτών των ασθενών, καθώς και η παρουσίαση ενός περιστατικού που προσήλθε σε Οδοντιατρικό Τμήμα-Ειδική Μονάδα ΑμεΑ Γενικού Νοσοκομείου για οδοντιατρική αντιμετώπιση.

Παρουσίαση περίπτωσης: Θήλυ 20 ετών προσήλθε σε Οδοντιατρικό Τμήμα με διαγνωσμένο σύνδρομο Rett που επιπλέον εμφάνιζε τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Κατά τον κλινικό οδοντοστοματολογικό και ακτινογραφικό έλεγχο διαπιστώθηκαν: βρουξισμός, σιελόρροια, ορθοδοντικές ανωμαλίες, δόντια εκτός τόξου και μεγάλος συνωστισμός προσθίων δοντιών. Τα ούλα της ήταν υπερπλαστικά και είχε περιοδοντίτιδα. Η συναξιολόγηση της γενικής κατάστασης της υγείας της, το έλλειμμα συνεργασίας και η αδυναμία ακριβούς οδοντοστοματολογικής διάγνωσης και εφαρμογής θεραπευτικού σχεδίου προεγχειρητικά, οδήγησαν τους θεράποντες ιατρούς στην αντιμετώπιση αυτής υπό γενική αναισθησία. Η θεραπεία περιελάμβανε αποτρύγωση, απόξεση και φθορίωση. Αν και δεν υπήρξαν επιπλοκές παρέμεινε στο νοσοκομείο για 2 ημέρες για παρακολούθηση. Δόθηκαν στους γονείς οδηγίες και συνεστήθη επανέλεγχος τουλάχιστον μία φορά ετησίως.

Συμπεράσματα: Περιορισμένος αριθμός μελετών έχουν εξετάσει τις στοματικές εκδηλώσεις στο σύνδρομο Rett. Η πιο συνήθης στοματική εκδήλωση του συνδρόμου Rett είναι ο βρουξισμός, ιδιαίτερα ο ημερήσιος βρουξισμός και σε μικρότερο βαθμό οι νόσοι του περιοδοντίου. Η λιγότερο συχνά αναφερόμενη νόσος είναι η οδοντική τερηδόνα.

Η συναξιολόγηση του γενικού ιατρικού ιστορικού, των θεραπευτικών αναγκών και του βαθμού συνεργασίας του ασθενούς, καθορίζουν τη θεραπευτική μέθοδο που θα ακολουθηθεί προκειμένου να επιτευχθεί ολοκληρωμένη οδοντιατρική περίθαλψη.

ελληνική νοσοκομειακή οδοντιατρική 12: 33-39, 2019

Λέξεις κλειδιά: σύνδρομο Rett, εκδηλώσεις στο στοματογοναθικό σύστημα, οδοντιατρική αντιμετώπιση.

¹ Επιμελήτρια Α' Οδοντιατρικού Τμήματος- Ειδικής Μονάδας ΑμεΑ του Γενικού Νοσοκομείου «Ασκληπιείο Βούλας»

² Χειρουργός Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια Προσθετικής Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

³ Διευθύντρια Οδοντιατρικού Τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Τρίπολης

⁴ Διευθύντρια, Διευθύντρια Οδοντιατρικού Τμήματος- Ειδικής Μονάδας ΑμεΑ του Γενικού Νοσοκομείου «Ασκληπιείο Βούλας» Δρ Οδοντιατρικής

⁵ Συντ. Διευθύντρια Οδοντιατρικού Τμήματος- Ειδικής Μονάδας ΑμεΑ του Γενικού Νοσοκομείου «Ασκληπιείο Βούλας» Δρ Οδοντιατρικής, MPhil Med

Προέλευση

Οδοντιατρικό Τμήμα - Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Rett είναι μία X-σύνδετη επικρατούσα νευροαναπτυξιακή διαταραχή που εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε θήλεα άτομα λόγω του θανάτου των προσβεβλημένων αρρένων νεογνών. Το σύνδρομο Rett μπορεί να έχει εκδηλώσεις και από στοματογοναθικό σύστημα, με συνηθέστερη εκδήλωση το βρουξισμό.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η παρουσίαση του συνδρόμου Rett, των οδοντοστοματολογικών εκδηλώσεων και της θεραπευτικής προσέγγισης αυτών των ασθενών, καθώς και η παρουσίαση ενός περιστατικού που προσήλθε σε Οδοντιατρικό Τμήμα-Ειδική Μονάδα ΑμεΑ Γενικού Νοσοκομείου για οδοντιατρική αντιμετώπιση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το σύνδρομο Rett περιγράφηκε πρώτη φορά το 1966 από τον Αυστριακό νευρολόγο Andreas Rett. Πιθανότατα είναι η πιο κοινή γενετική αιτία βαρύτατης νοητικής και σωματικής αναπηρίας στα θήλεα, με επιπολασμό πλέον του 1:10.000 θήλεα (1:10.000 έως 1:15.000 θήλεα), ενώ η συχνότητα στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται σε περίπου 1/30.000. Επηρεάζει εξίσου όλες τις φυλές και εμφανίζεται σε οποιαδήποτε, αν και έχουν καταγραφεί και μερικές περιπτώσεις, όπου εμφανίζεται σε αδέρφια, μονοζυγωτικούς διδύμους και εξαδέλφια. Το 1999 αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά η συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου Rett και των μεταλλάξεων στην πρωτεΐνη σύνδεσης 2-μεθυλ-CpG (MECP2, MIM No 300005) που βρίσκεται στη θέση Xq28 του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος X1. Επηρεάζει σχεδόν αποκλειστικά τα θήλεα², δεδομένου ότι αποτελεί μία κυρίαρχη μετάλλαξη συνδεδεμένη με χρωμόσωμα X³. Το γονίδιο MECP2 είναι υπεύθυνο για την παραγωγή μιας μεθυλιωμένης πρωτεΐνης που καταγράφεται ως CpG-2 συνδετική πρωτεΐνη. Το λεύκωμα αυτό συνδέεται με μεθυλιωμένες κυτοσίνες του DNA και αναστέλλει τη μεταγραφή. Το παθολογικό γονίδιο δεν παράγει υγιή CpG-2 πρωτεΐνη με αποτέλεσμα τη διαταραχή στη μεταγραφή του DNA και παραγωγή λευκωμάτων στο νευρικό κύτταρο. Το γονίδιο λειτουργεί και ως διακόπτης που επάγει ή αναστέλλει τη λειτουργία άλλων γονιδίων. Συνεπώς το MECP2 γονίδιο έχει κεντρικό ρόλο στη διαφοροποίηση, αύξηση και φυσιολογική λειτουργία του νευρικού συστήματος.

Η βαρύτητα των συμπτωμάτων σχετίζεται με το ποσοστό κυττάρων που λειτουργούν με το παθολογικό γονίδιο. Το φάσμα των φαινοτύπων που σχετίζονται με το MECP2 στα θήλεα κυμαίνεται από το τυπικό σύνδρομο Rett έως το άτυπο σύνδρομο Rett με ευρύτερο κλινικό φαινότυπο (ηπιότερο ή πιο σοβαρό από το τυπικό σύνδρομο Rett) με ήπιες μαθησιακές δυσκολίες⁴. Έχει αναγνωριστεί ότι ορισμένα άτομα παρουσιάζουν πολλά από τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, αλλά δεν έχουν απαραίτητα όλα τα χαρακτηριστικά της διαταραχής. Αυτή η "παραλλαγή" ονομάστηκε άτυπο σύνδρομο Rett⁵.

Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι το σύνδρομο Rett συμβαίνει με ή και χωρίς μεταλλάξεις στο MECP2. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις στο MECP2 έχουν εντοπιστεί σε άτομα που δεν διαθέτουν τα κλινικά χαρακτηριστικά είτε τυπικού είτε άτυπου συνδρόμου Rett⁶. Την τελευταία δεκαετία υπήρχαν ήδη πολλά σχόλια σχετικά με το κλι-

μακτώ φάσμα του συνδρόμου Rett και την εμφάνιση άτυπων μορφών⁷. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία έχει βρεθεί μετάλλαξη στο γονίδιο CDKL5 της θέσης 22 του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος X, το οποίο κωδικοποιεί μία κινάση εξαρτώμενη από κυκλίνη, που είναι υπεύθυνη για τη σωστή λειτουργία των φάσεων του κυτταρικού κύκλου. Επίσης μετάλλαξη στο γονίδιο FOXP1 στη θέση 12 του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 14. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί την πρωτεΐνη box-G1, η οποία εκφράζεται αποκλειστικά στον εγκέφαλο εμβρύων και ενηλίκων και καταστέλλει συγκεκριμένα γονίδια. Οι μεταλλάξεις στα CDKL5 και FOXP1 φαίνεται να ευθύνονται για βαριά νοητική υστέρηση και την πρώιμη εκδήλωση επιληψίας^{8,9}. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι το σύνδρομο Rett δεν περιλαμβάνει θάνατο νευρώνων¹⁰.

Στις περισσότερες περιπτώσεις στους άρρενες η μετάλλαξη στο γονίδιο MECP2 είναι θανατηφόρα². Χαρακτηρίζεται από σοβαρή νεογνική εγκεφαλοπάθεια, πυραμιδικές δυσλειτουργίες, παρκινσονισμό, σύνδρομο PPM-X/ διπολική διαταραχή, σοβαρές επιληπτικές κρίσεις, αναπνευστικές ανωμαλίες. Ο θάνατος επέρχεται συνήθως πριν την ηλικία των δύο ετών⁴.

Η διάγνωση του τυπικού συνδρόμου Rett δεν βασίζεται μόνο στις μεταλλάξεις του γονιδίου MECP2 γιατί μπορεί αυτές να παρατηρηθούν και σε άλλες καταστάσεις, όπως ο αυτισμός, για παράδειγμα². Έχουν προταθεί μία σειρά κλινικών εκδηλώσεων που συνεπικουρούν στη διάγνωση του συνδρόμου τα οποία έχουν επαναπροσδιοριστεί αρκετές φορές. Το 1983 μέτρο από τη μελέτη 35 περιπτώσεων περιγράφηκαν και δημοσιεύθηκαν από τον Hagberg και συν. τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου¹¹. Η κλινική διάγνωση βασίστηκε σε συναινετικά κλινικά κριτήρια⁵, τα οποία τροποποιήθηκαν ελαφρά με την πάροδο του χρόνου ώστε να αντανακλούν την κατανόηση των χαρακτηριστικών της νόσου έχοντας διατηρηθεί ορισμένα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά προκειμένου να τεθεί η διάγνωση του τυπικού συνδρόμου. Ωστόσο, η συσσώρευση κλινικών και μοριακών πληροφοριών τα τελευταία χρόνια έχει προκαλέσει σημαντική σύγχυση όσον αφορά τη διάγνωση του συνδρόμου Rett^{6,12}. Στον πίνακα 1 αναφέρονται τα διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο Rett όπως επαναπροσδιορίστηκαν το 2001 σε συνάντηση μελών της Ευρωπαϊκής Παιδιατρικής Νευρολογικής Εταιρείας στη Γερμανία⁵. Μεταγενέστερες μελέτες διευκρίνισαν και απλοποίησαν τα κλινικά κριτήρια που απαιτούνται για τη διάγνωση κλασικών και άτυπων Rett. Καθόρισαν κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και τη μοριακή αξιολόγηση συγκεκριμένων παραλλαγών μορφών Rett¹².

Είναι πολύ σημαντικό να υπάρχει συναίνεση όσον αφορά στα διαγνωστικά κριτήρια για τις τυπικές και άτυπες μορφές του συνδρόμου Rett. Για την ακριβή διεξαγωγή των μελετών συσχέτισης μεταξύ φαινοτύπου και γονότυπου, αυτά τα κριτήρια θα πρέπει να αναφερθούν στο εργαστήριο¹³.

Το σύνδρομο Rett έχει διάφορες εκδηλώσεις και στο στοματογοναθικό σύστημα. Σύμφωνα με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ο βρουξισμός είναι η πιο συχνά περιγραφόμενη στοματική εκδήλωση σε ποσοστό που κυμαίνεται από 26-97%¹⁴⁻¹⁶. Ο επιπολασμός της τερηδόνος αναφέρεται χαμηλός, αντίθετα καταγράφεται μεγάλη αποτριβή των δοντιών, προφανώς λόγω βρουξι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1
Ανασκόπηση των διαγνωστικών κριτηρίων στο σύνδρομο Rett
Απαιτούμενα κριτήρια
1. Μια προφανώς κανονική προ- και περιγεννητική περίοδος.
2. Κυρίως φυσιολογική ψυχοκινητική ανάπτυξη έως και 6 μηνών.
3. Κανονική περιφέρεια κεφαλής κατά τη γέννηση.
4. Μεταγεννητική επιβράδυνση της αύξησης της κεφαλής στην πλειοψηφία.
5. Απώλεια λειτουργικών δεξιοτήτων χεριών μεταξύ της ηλικίας 0,5-2,5 ετών.
6. Στερεότυπες κινήσεις των χεριών, όπως σφίξιμο, χειροκροτήματα, «σαν να στύβει ρούχα», ή βάζει συνέχεια τα χέρια στο στόμα.
7. Κοινωνική απόσυρση, προβλήματα στην επικοινωνία, και νοητική αναπηρία.
8. Διαταραχές (δυσπραξία) ή αδυναμία μετακίνησης.
Υποστηρικτικά κριτήρια
1. Αναπνευστική δυσλειτουργία: άπνοια, υπεραερισμός, αιφνίδια αποβολή του αέρα και σιελόρροια, αεροφαγία.
2. Βρουξισμός.
3. Διαταραχές ύπνου από την παιδική ηλικία.
4. Μη φυσιολογικός μυϊκός τόνος που σχετίζεται με δυστονία.
5. Περιφερικές αγγειοκινητικές αλλοιώσεις.
6. Σκολίωση / κύφωση.
7. Επιβράδυνση της ανάπτυξης.
8. Μικρά, ατροφικά και κρύα πόδια. Μικρά και λεπτά χέρια.
Κριτήρια εξαιρέσεως
1. Διογκωμένα εσωτερικά όργανα ή ενδείξεις υποκείμενης νόσου.
2. Αμφιβληστροειδοπάθεια, οπτική ατροφία ή καταρράκτης.
3. Αποδεικτικά στοιχεία περιγεννητικής ή μεταγεννητικής εγκεφαλικής βλάβης.
4. Παρουσία αναγνωρίσιμων μεταβολικών διαταραχών ή προοδευτικών νευρολογικών καταστάσεων.
5. Ανάπτυξη νευρολογικών διαταραχών ως αποτέλεσμα σοβαρών λοιμώξεων ή τραυματισμών στο κεφάλι.
<i>Πηγή: Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O: An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden., Germany, 11 September 2001. Eur J Paediatr Neurol. 2002; 6: 293-7.</i>

σμού^{17,18}. Επίσης μελέτες έχουν δείξει μεγάλα ποσοστά εμφάνισης ορθοδοντικών προβλημάτων, υψηλή υπερώα, πρόσθια ανοιχτή δήξη και εξώθηση της γλώσσας πιθανόν λόγω των έξεων δήξεως και θηλασμού των δακτύλων τους¹⁸. Επίσης αναφέρεται ότι άτομα με σύνδρομο Rett έχουν έντονη σιελόρροια, στοματική αναπνοή, δυσφαγία και αυξημένο κίνδυνο εισροφίσεων.

Τα ποσοστά σε νόσους του περιοδοντίου είναι ιδιαίτερα υψηλά^{18,19}. Ορισμένες από τις εκδηλώσεις αυτές προέρχονται από τη συνταγογραφούμενη φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο της νόσου, ενώ άλλες είναι κοινές με άλλες κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από τη δραστηριότητα κρίσεων «E», δυσκολίες στην επίτευξη σωστής στοματικής υγιεινής, ή συνήθειες να φέρουν τα χέρια εντός της στοματικής κοιλότητας².

Η διεπιστημονική προσέγγιση είναι επιβεβλημένη με στόχο την αναχαίτιση της επιδείνωσης των συμπτωμάτων.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ιατρικό Ιστορικό

Θήλυ 20 ετών προσήλθε σε Οδοντιατρικό Τμήμα-Ειδική Μονάδα ΑμεΑ Γενικού Νοσοκομείου (εικ. 1). Είναι το πρώτο παιδί της οικογένειας από υγιείς γονείς μη συγγενείς, με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό και έχει άλλα δύο υγιή αδελφια. Γεννήθηκε με καισαρική τομή, τελειόμηνο, δεν έκλαψε και μπήκε σε θερμοκοιτίδα. Το βάρος της τον 1ο μήνα ήταν 800gr και μέχρι 6 μηνών δεν είχαν καταγραφεί άλλα συμπτώματα εκτός των συνεχών εμέτων. Σε ηλικία 6 μηνών ο παιδίατρος επεσήμανε στους



Εικόνα 1: Η ασθενής με σύνδρομο Rett.

γονείς ότι η ασθενής ήταν ιδιαίτερα λιποβαρής (θα έπρεπε να έχει διπλασιάσει το βάρος της) και ότι είχε επιβράδυνση της ανάπτυξης της κεφαλής. Από την ηλικία των 7 - 8 μηνών περίπου οι γονείς παρατήρησαν τις χαρακτηριστικές στερεότυπες κινήσεις των άνω άκρων, όπως χειροκροτήματα, κινήσεις πλυσίματος ή φέρνοντας τα χέρια στο στόμα και την υποχώρηση των προηγούμενων αποκτηθεισών δεξιοτήτων, καταστάσεις που τους δημιούργησαν έντονες ανησυχίες.

Ο γενετικός έλεγχος που έγινε σε διαγνωστικό κέντρο της Αγγλίας σε ηλικία της ασθενούς 2,5 ετών, έδειξε ότι πρόκειται για de novo παθόγνο παραλλαγή του γονιδίου MECP2, σημειακή μετάλλαξη XR294X.

Χειρουργεία: Περίπου 3 ετών υπό γενική αναισθησία έγινε κλειστή επιμήκυνση κνημιαίων οστών, χωρίς να σημειωθούν επιπλοκές.

Κατά την προσέλευσή της στο Οδοντιατρικό Τμήμα η ασθενής σε ηλικία 20 ετών εμφάνιζε αρκετά από τα διαγνωστικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Rett όπως κυφοσκολίωση, ανωμαλίες άνω και κάτω άκρων, βλαισοπλατυποδία, σπαστική τετραπληγία, δυστονία, δυσφαγία, εισροφήσεις καθώς και νοητική υστέρηση και αλαλία (εικ. 2, 3). Το σωματικό της βάρος ήταν μόλις



Εικόνα 2:
Ανωμαλίες άνω άκρων.



Εικόνα 3: Ανωμαλίες κάτω άκρων.

22 κιλά και εξακολουθούσε να έχει συχνά επεισόδια εμέτων και μειωμένη πρόσληψη τροφής. Δεν είχε αντιμετωπισθεί οδοντιατρικά μέχρι τότε και οι γονείς ανέφεραν ότι δεν είχαν παρατηρήσει κάποιο έντονο οδοντιατρικό πρόβλημα πλην της κατάστασης των ούλων της. Η φαρμακευτική αγωγή που λάμβανε ήταν D3 Fix 5 σταγόνες ανά 24ωρο, Dulcosoft, Thikcen up κατόπιν συστάσεως νευρολόγου για την αντιμετώπιση της δυσκαταποσίας και των εισροφήσεων.

Οδοντοστοματολογική αξιολόγηση - Θεραπεία

Η ασθενής δεν ήταν συνεργάσιμη, είχε μία αντίσταση στην οδοντιατρική εξέταση παθητική αλλά επίμονη. Η



Εικόνα 4: Υπερπλαστικά ούλα και ορθοδοντικές ανωμαλίες.

λήψη πανοραμικής ακτινογραφίας δεν κατέστη δυνατή λόγω ελλείμματος συνεργασίας της ασθενούς και γι αυτό το λόγο έγινε λήψη πλάγιων κεφαλομετρικών ακτινογραφιών (εικ.4). Η στοματική της υγιεινή ήταν κακή και είχε άφθονες τρυγιακές εναποθέσεις. Ο λεπτομερής κλινικός έλεγχος κατέστη δυνατός μετά την χορήγηση της γενικής αναισθησίας. Η γενική κατάσταση της υγείας της ασθενούς, ο κίνδυνος εισροφήσεων και η παντελής έλλειψη συνεργασίας, καθώς και η αδυναμία ακριβούς οδοντοστοματολογικής διάγνωσης και εφαρμογής θεραπευτικού σχεδίου προεγχειρητικά, οδήγησαν τους θεράποντες ιατρούς στην απόφαση για αντιμετώπιση υπό γενική αναισθησία.

Ακολουθήθηκε το πρωτόκολλο προεγχειρητικού ελέγχου για τη χορήγηση γενικής αναισθησίας και τα αποτελέσματα αυτού επέτρεψαν την πραγματοποίηση του χειρουργείου.

Κατά τον κλινικό οδοντοστοματολογικό και ακτινογραφικό έλεγχο διαπιστώθηκαν: βρουξισμός σιελόρροια, ευρείες φατνιακές αποφύσεις, αβαθής υπερώα με «πεταλοειδές» σχήμα (εικ. 5). Ορθοδοντικές ανωμαλίες, πρόσθια ανοιχτή δήξη, δόντια εκτός τόξου (εικ. 6), με-



Εικόνα 5: Αβαθής υπερώα.

γάλος συνωστισμός προσθίων δοντιών της άνω και κάτω γνάθου, στροφή του δεύτερου προγομφίου άνω γνά-



Εικόνα 6: Οι πλάγιες κεφαλομετρικές ακτινογραφίες της ασθενούς.

θου αριστερά κατά 90°. Παρειακή έκφυση του άνω κυνόδοντα δεξιά, υπερώια έκφυση του πλάγιου τομέα άνω αριστερά, γλωσσική έκφυση του κάτω κυνόδοντα αριστερά και παρειακή έκφυση του 1ου προγόμφιου κάτω αριστερά. Έλειπε ο 1ος γομφίος δεξιά, ενώ ήταν έγκλειστοι και οι τέσσερις σωφρονίστηρες. Γλώσσα φυσιο-

λογική. Ούλα υπερπλαστικά, περιοδοντίτιδα και κινητικότητα των κάτω προσθίων δοντιών, του πλάγιου τομέα άνω αριστερά και του 1ου γομφίου άνω αριστερά. Δεν ανευρέθηκαν τερηδονισμένα δόντια. Έγινε αποτρύγωση, απόξεση και φθορίωση. Ο συνολικός χρόνος του χειρουργείου ήταν 2 ώρες και 10 λεπτά. Η ασθενής νοσηλεύτηκε και πήρε εξιτήριο την επομένη ημέρα προκειμένου να παρακολουθηθεί. Δεν υπήρξαν προεγχειρητικές, διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Δόθηκαν στους γονείς οδηγίες μετεγχειρητικές καθώς και συμβουλές στοματικής υγιεινής και πρόληψης γενικότερα. Στα πλαίσια αυτά συνεστήθη οδοντιατρικός έλεγχος τουλάχιστον μία φορά ετησίως.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρουσιάζουμε την περίπτωση ενός θήλεος 20 ετών με διαγνωσμένο σύνδρομο Rett το οποίο είναι μία X-σύνδετη επικρατούσα νευροαναπτυξιακή διαταραχή με νοητική υστέρηση που αναφέρεται σχεδόν αποκλειστικά στα θήλεα άτομα. Παρότι η ασθενής μας εμφάνιζε αρκετά από τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, έγινε γενετικός έλεγχος σε διαγνωστικό κέντρο της Αγγλίας σε ηλικία 2,5 ετών, ο οποίος έδειξε ότι πρόκειται για δε νονο παθογόνο παραλλαγή του γονιδίου MECP2, σημειακή μετάλλαξη XR294X. Σύμφωνα με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία αυτή η παραλλαγή MECP2 είναι η πλέον συνήθης και αποτελεί το 60% έως το 70% των περιπτώσεων του συνδρόμου και σε περισσότερο από το 99% είναι το μοναδικό περιστατικό στην οικογένεια που προκύπτει από de novo παθογόνο παραλλαγή²⁰. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε πως μεγάλος αριθμός μελετών είναι ανεπαρκείς¹⁸. Σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη όπου προσδιορίζεται η γενετική διαταραχή, αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί χωρίς να έχει προηγηθεί γενετικός έλεγχος²¹⁻²³, δεν προσδιορίζεται ο τύπος της μετάλλαξης των συμμετεχόντων^{24,25} και άλλες μελέτες δεν διευκρινίζουν αν η διάγνωση του συνδρόμου Rett βασίσθηκε σε κλινικά κριτήρια ή αναγνωρίστηκε γενετικά^{25,26}. Έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τις φαινοτυπικές συσχετίσεις των μεταλλάξεων MECP2 στο σύνδρομο Rett υποστηρίζουν ότι η μετάλλαξη XR294X που έχει διαγνωστεί στην ασθενή μας, συμπεριλαμβάνεται στις μεταλλάξεις με τα πιο ήπια αποτελέσματα και ανήκει στο 60% έως 70% των περιπτώσεων²⁷⁻²⁹. Σημαντικές διαφορές έχουν παρατηρηθεί για μεμονωμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά όπως η χρήση των χεριών²⁹. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα αναθεωρημένα κριτήρια παρέχουν σαφήνεια όσον αφορά τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά που απαιτούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου και ενισχύουν την άποψη ότι το σύνδρομο Rett βασίζεται σε μια κλινική διάγνωση με συγκεκριμένα κλινικά κριτήρια ανεξάρτητα από τα μοριακά ευρήματα¹². Η ασθενής της μελέτης μας εκτός της γενετικής επιβεβαίωσης του συνδρόμου, εμφάνιζε επίσης τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου όπως αυτά περιγράφονται στον πίνακα 1. Ορισμένες επίσης μελέτες υποστηρίζουν ότι ο τύπος των διαταραχών καθώς επίσης και η έντασή τους είναι εξατομικευμένη, γεγονός που έχει ως συνέπεια την ποικιλομορφία της κλινικής εικόνας και δημιουργεί σημαντικές διαγνωστικές διαφορές^{30,31}. Οι στοματικές εκδηλώσεις που έχουν παρατηρηθεί στο

σύνδρομο Rett πιθανόν να μην αφορούν αποκλειστικά στο σύνδρομο δεδομένου ότι μπορούν επίσης να παρατηρηθούν και σε άλλες ασθένειες ή να είναι αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν^{22,32}. Παρόλα αυτά, υπάρχουν ορισμένα χαρακτηριστικά, που εμφανίζονται με μεγάλη συχνότητα στο σύνδρομο Rett^{32,33}. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι έχουν γίνει περιορισμένες αναφορές στις στοματικές εκδηλώσεις. Τα συμπεράσματα που μπορούν να συναχθούν με αυτό τον περιορισμό είναι ότι η πιο συνήθης στοματική εκδήλωση του συνδρόμου Rett είναι ο ημερήσιος βρουξισμός^{17-19,25,34}. Επίσης και για την ασθενή μας ο βρουξισμός είναι μία από τις στοματικές εκδηλώσεις που εμφανίζει χωρίς να έχει ακολουθήσει κάποιο μέτρο για την αντιμετώπισή του. Επιπλέον δεν παρατηρήθηκε αποτριβή των δοντιών σε αντίθεση με αναφορές άλλων μελετών³⁵. Αρκετές μελέτες αναφέρουν τα προβλήματα διατροφής και θρέψης ως κοινά κλινικά ευρήματα του συνδρόμου, όπως άλλωστε διαπιστώθηκε και στην ασθενή μας^{36,37}. Ο Lavas και συν. διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ των διατροφικών δυσκολιών και των συναφών λειτουργικών προβλημάτων. Στην ομάδα των ασθενών με σύνδρομο Rett που μελέτησαν διαπιστώθηκε ότι εξ αυτών το 40% εμφάνιζε μέτριο έως σοβαρό ημερήσιο και το 15% εξ αυτών βρουξισμό κατά τη διάρκεια της νύχτας. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους έδειξαν ότι ο βρουξισμός τους προκάλεσε δυσφορία, δεν τεκμηριώθηκε όμως στατιστικά καμία διαφορά όσον αφορά στην πρόκληση προβλημάτων σίτισης¹⁹. Στο σύνδρομο Rett, ο βρουξισμός έχει συσχετιστεί με νευρολογικές ανωμαλίες και η αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή τα μυοχαλαρωτικά, είναι ελάχιστη³⁵. Ορθοδοντικές ανωμαλίες, ανοιχτή δήξη, δόντια εκτός τόξου σε ασθενείς με σύνδρομο Rett αναφέρονται σε αρκετές μελέτες όπως και στο περιστατικό μας^{22,32,35} συμβάλλοντας στην επιδείνωση του βρουξισμού.

Η ασθενής μας είχε ούλα οιδηματώδη και αιμορραγικά καθώς και διάφορου βαθμού και έκτασης περιοδοντίτιδα συνοδευόμενη από κινητικότητα δοντιών. Μελέτες αναφέρουν ότι οι νόσοι αυτές του περιοδοντίου είναι συχνές στο σύνδρομο Rett^{18,19,32}. Η μελέτη μας είναι σύμφωνη με άλλες μελέτες που έχουν δείξει απουσία τερηδονικών βλαβών σε αυτούς τους ασθενείς^{17,21}. Περιορισμένος αριθμός μελετών αναφέρουν τερηδονικές βλάβες μικρής έκτασης²² και ελάχιστες την ύπαρξη γενικά τερηδόνας²⁵. Σε μία μελέτη υποστηρίζεται ότι τα χαμηλά ποσοστά τερηδόνας σχετίζονται με τις πιο επιθετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για ασθενείς με σύνδρομο Rett όταν υποβάλλονται σε θεραπεία υπό γενική αναισθησία, προκειμένου να αποφευχθεί η επανάληψη ενός χειρουργείου σε σύντομο διάστημα¹⁹. Ωστόσο τα ευρήματα μελετών δεν έχουν δείξει αν τα χαμηλά ποσοστά τερηδόνας σχετίζονται με τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων με το σύνδρομο Rett, την περιεκτικότητα σε σάκχαρα των φαρμάκων, στην ορθή εφαρμογή προγραμμάτων στοματικής υγιεινής ή σε άλλους παράγοντες.

Όπως συνέβη και στην περίπτωση της ασθενούς που περιγράφεται σε αυτή τη μελέτη συχνά ο κλινικός οδοντιατρικός έλεγχος είναι ιδιαίτερα δύσκολο να πραγματοποιηθεί λόγω ελλειμματικής συνεργασίας και των ακούσιων κινήσεων των ασθενών. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται διάφορες μέθοδοι προκειμένου να διευκο-

λυνθεί ο κλινικός έλεγχος ή και η θεραπεία, όπως η χρήση στοματοδιαστολέα²² και η διαχείριση της συμπεριφοράς με τεχνικές που συνήθως χρησιμοποιούνται σε άτομα με αυτισμό και οι οποίες είναι προσαρμοσμένες σε εξατομικευμένο επίπεδο¹⁷. Στο γενικότερο πλαίσιο οδοντιατρικής περίθαλψης ειδικών ασθενών αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι έχει χρησιμοποιηθεί η καταστολή ελάχιστου ή μέτριου βαθμού²³. Επίσης ορισμένες μελέτες αναφέρουν τη χρήση γενικής αναισθησίας προκειμένου να επιτευχθεί ολοκληρωμένη οδοντιατρική περίθαλψη, συναξιολογώντας το ιατρικό ιστορικό, το έλλειμμα συνεργασίας και τις θεραπευτικές οδοντιατρικές ανάγκες εφόσον αυτές είναι δυνατό να αξιολογηθούν προεγχειρητικά^{23,38}. Σε συμφωνία με αυτά τα κριτήρια αποφασίστηκε επίσης η οδοντοθεραπεία υπό γενική αναισθησία της ασθενούς που περιγράφεται στη μελέτη μας.

Στην πλειοψηφία τους οι μελέτες που αναφέρονται στο σύνδρομο Rett και στις οδοντοστοματολογικές εκδηλώσεις του, υποστηρίζουν την εφαρμογή ολοκληρωμένων προληπτικών προγραμμάτων από τον οδοντίατρο αλλά και τη σχετική ενημέρωση γονέων και φροντιστών. Η πρόληψη εμφάνισης στοματικής νόσου είναι υψίστης σημασίας λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτής της ομάδας των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Περιορισμένες αριθμός μελετών έχουν εξετάσει τις στοματικές εκδηλώσεις στο σύνδρομο Rett. Η πλέον συνήθης στοματική εκδήλωση του συνδρόμου Rett είναι ο βρουξισμός. Επίσης τα ορθοδοντικά προβλήματα και σε μικρότερο βαθμό οι νόσοι του περιοδοντίου. Η λιγότερο συχνά αναφερόμενη νόσος είναι η οδοντική τερηδόνα χωρίς να υπάρχουν επαρκή στοιχεία αιτιολόγησης. Η συναξιολόγηση του ιατρικού ιστορικού, των θεραπευτικών αναγκών και του βαθμού συνεργασίας του ασθενούς, καθορίζουν τη θεραπευτική μέθοδο που θα ακολουθηθεί προκειμένου να επιτευχθεί ολοκληρωμένη οδοντιατρική περίθαλψη.

Οι οδοντίατροι που γνωρίζουν το σύνδρομο Rett και τις ιδιαίτερες εκδηλώσεις του θα είναι σε θέση να βοηθήσουν στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των ασθενών.

SUMMARY

Dental treatment of patient with Rett syndrome

Giannopoulou Angeliki, Constantopoulou Kalliopi, Katsini Eleni, Dimitriou Aikaterini, Fandridis John, Zervou-Valvi Flora

hellenic hospital dentistry 12: 33-39, 2019

Introduction: Rett Syndrome is an X-linked dominant neurodevelopmental disorder which is found almost exclusively in female subjects due to the death of affected male neonates. Rett syndrome can also have oral manifestations, with bruxism being the most common one.

Purpose: The purpose of this study is the presentation of the oral manifestations of Rett syndrome and the therapeutic approach of these patients, as well as the presentation of a case of a patient who was referred to the dental unit for adult patients with special needs of a general hospital for dental treatment.

Case presentation: A 20-year-old female was presented at the dental unit with diagnosed Rett syndrome. Clinical and radiographic oral examinations revealed: bruxism, sialorrhea, orthodontic abnormalities, non-arched teeth and large anterior tooth crowding. Her gums were hyperplastic and she had periodontitis. The assessment of her general health status in combination with the lack of co-operation and the lack of accurate dental diagnosis and treatment plan preoperatively led clinicians to treat her under general anesthesia. Dental treatment included dental scaling, root planing and fluorination. Although there were no complications, she remained in the hospital for two days for monitoring. Post-operative and oral hygiene instructions were given and frequent recalls were recommended.

Conclusion: A limited number of studies have examined oral manifestations in Rett syndrome. The most common oral manifestation of Rett Syndrome is bruxism, particularly daily bruxism and, to a lesser extent, periodontal disease. The least commonly reported oral disease is dental caries. Assessment of the general medical history, therapeutic needs and degree of cooperation of the patient determine the therapeutic method to be followed in order to achieve integrated dental care.

Key words: Rett syndrome; oral manifestations; dental treatment.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U et al: Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999; 23: 185-8.
2. Fuertes-González M, Silvestre F, Almerich-Silla J: Oral findings in Rett syndrome: A systematic review of the dental literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011; 16(1): e37-41.
3. Raizis AM, Saleem M, MacKay R, George PM: Spectrum of MECP2 mutations in New Zealand Rett syndrome patients. *N Z Med J.* 2009; 122: 21-8.
4. Kaur S, Christodoulou J: MECP2 Disorders. In *GeneReviews*. Ed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993-2019.
5. Hagberg BA, Skjeldal OH: Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol.* 1994; 11(1): 5-11.
6. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O: An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002; 6: 293-7.
7. Hagberg BA, Skjeldal OH: Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 5-11.

8. Bienvenu T, Chelly J: Molecular genetics of Rett syndrome: When DNA methylation goes unrecognized. *Nat Rev Genet.* 2006; 7: 415426.
9. Matsushima T, Yamashita Y, Takahashi T, Nagamitsu S: Rett syndrome: The state of clinical and basic research, and future perspectives. *Brain Dev.* 2011; 33: 627631.
10. Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, Bird A: Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science.* 2007; 315: 1143-7.
11. 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.
12. Neul J, Kaufmann W, Glaze D, Christodoulou J, Clarke A, Bahi-Buisson N et al: Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Ann Neurol.* 2010; 68(6): 944-950.
13. Bisgaard A, Schönewolf-Greulich B, Ravn K, Rønde G: Is it possible to diagnose Rett syndrome before classical symptoms become obvious? Review of 24 Danish cases born between 2003 and 2012. *EJPN* 2015; 19(6): 679-687.
14. Cianfaglione R, Clarke A, Kerr M, Hastings RP, Oliver C, Felce D: A national survey of Rett syndrome: age, clinical characteristics, current abilities, and health. *Am J Med Genetics Part A* 2015; 167: 1493-1500.
15. Cianfaglione R, Clarke A, Kerr M, Hastings RP, Oliver C, Felce D: Ageing in Rett syndrome. *J Intellectual Disability Res.* 2016; 60: 182-190.
16. Chin Wong L, Hung PL, Jan TY, Lee WT, Taiwan Rett Syndrome Association: Variations of stereotypies in individuals with Rett syndrome: a nationwide cross-sectional study in Taiwan. *Autism Res.* 2017; 8: 8.
17. Peak J, Eveson J, Scully C: Oral manifestation of Rett syndrome. *Br Dent J* 1992; 172: 248-249.
18. Fuertes-Gonzalez MC, Silvestre FJ: Oral health in a group of patients with Rett syndrome in the regions of Valencia and Murcia (Spain): a case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014; 19 (6): e598-e604.
19. Lavas J, Slotte A, Jochym-Nygren M, van Doorn J, Witt-Engerstrom I: Communication and eating proficiency in 125 females with Rett syndrome: the Swedish Rett center survey. *Disabil Rehabil.* 2006; 28: 1267-1279.
20. Bebbington A, Percy A, Christodoulou J, Ravine D, Ho G, Jacoby P: Updating the profile of C-terminal MECP2 deletions in Rett syndrome. *J Med Genet.* 2010; 47(4): 242-8.
21. Di Bona MC: Hospital dentistry for a child with Rett syndrome. *Spec Care Dentist.* 1985; 5: 62-3.
22. Ribeiro RA, Romano AR, Birman EG, Mayer MP: Oral manifestations in Rett syndrome: a study of 17 cases. *Pediatr Dent.* 1997; 19: 349-52.
23. Alpoz AR, Ergul N, Oncag O: Bruxism in Rett syndrome: a case report. *J Clin Pediatr Dent.* 1999; 23: 161-3.
24. Fuertes-Gonzalez MC, Silvestre FJ: Oral health in a group of patients with Rett syndrome in the regions of Valencia and Murcia (Spain): a case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014; 19: E598-E604.
25. Janas A, Osica P: Dental issues in Rett syndrome. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2015; 19: 478-481.
26. Chattopadhyay S, Arora R: The ironies of human mind: a case of Rett syndrome. *Ethiopian J Health Sci* 2014; 24: 171-174.
27. Percy AK, Lane JB, Childers J, Skinner S, Annese F, Barrish J et al: Rett syndrome: North American database. *J Child Neurol.* 2007; 22: 133841.
28. Neul JL, Fang P, Barrish J, Lane J, Caeg EB, Smith EO et al: Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology.* 2008; 70: 131-321.
29. Bebbington A, Leonard H, Ben Zeev B, Fyfe S, Pineda M, de Klerk N et al: Investigating genotype-phenotype relationships in Rett syndrome using an international dataset. *Neurology.* 2008; 70: 868-75.
30. Osica P, Janas A, Siwik P, Stelmach R, Grzesiak-Janias G: Leczenie dzieci z autyzmem w procedurach chirurgii jednego dnia. *Mag Stomat.* 2013; 1: 78-81.
31. Tarzewicz M, Janas A, Stelmach R, Siwik P, Osica P: Leczenie chirurgiczne chorych z zespołem Downa w procedurach chirurgii jednego dnia. *TPS* 2012; 6: 54-56.
32. Buccino MA, Weddell JA: Rett syndrome – a rare and often misdiagnosed syndrome: case report. *Pediatr Dent.* 1989; 11: 151-7.
33. Friedlander AH, Yagiela JA, Paterno VI, Mahler ME: The pathophysiology, medical management and dental implications of fragile X, Rett, and Prader-Willi syndromes. *J Calif Dent Assoc.* 2003; 31: 693-702.
34. Lv Y, Liu C, Shi M, Cui L: Clipping-suppressed focal spikes in EEG may be unique for the patients with Rett syndrome: a case report. *BMC Neurol* 2016; 16: 91.
35. Magalhães MH, Kawamura JY, Araújo LC: General and oral characteristics in Rett syndrome. *Spec Care Dentist.* 2002; 22: 147-50.
36. Morton R E, Bonas R, Minford J, Kerr A, Ellis R E: Feeding ability in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1997; 39(5): 331-335.
37. No authors listed: Diagnostic Criteria Working Group Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988; 23(4): 425-428.
38. Pagnacco A, Ferrara M, Vangelisti R, Randon C: Rett syndrome: a new and rare disease. A clinical case. *Dent Cadmos.* 1988; 56: 93-5.

Διεύθυνση για επικοινωνία:
Αγγελική Γιαννοπούλου
Οδοντιατρικό Τμήμα
- Ειδική Μονάδα ΑΜΕΑ
Γ.Ν. «Ασκληπιείο Βούλας»,
Β. Παύλου 1, ΤΚ 16673, Βούλα
τηλ. 213 2163320
e mail: a.tsironi@yahoo.gr