

תסמונת רט:

הנחיות טיפול מקיפות

מסמך זה נכתב ע"י הקרן הבינלאומית לתסמונת רט (IRSF) בשיתוף פעולה עם מומחים לתסמונת רט ברחבי ארצות הברית. הנחיות הטיפול מיועדות לתמוך בשותפות משמעותית בין המטפלים והרופאים וההורים המעורבים בטיפול בבנות עם תסמונת רט. זהו משאב רפואי, המיועד למשפחות שישתפו אותו עם ספקי הבריאות שלהן, כדי להבטיח שבנותיהן מקבלות טיפול שמומלץ על ידי המומחים המובילים בתחום.

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.



* המסמך תורגם מאנגלית. לקריאת המסמך המקורי: [/https://www.rettssyndrome.org/guidelines/](https://www.rettssyndrome.org/guidelines/)

תוכן העניינים

1. מדידות שגרתיות/עדכוני ביקור
2. תוצאות בדיקות גנטיות MECP2
3. גדילה, התפתחות ותזונה
4. גסטרואנטרולוגיה
5. נשימה
6. נוירולוגיה
7. קרדיולוגיה
8. עור
9. אורטופדיה/שיקום
10. אנדוקרינולוגיה/גינקולוגיה
11. אורולוגיה
12. פסיכיאטריה/התנהגות
13. שינה
14. כאב
15. אשפח
16. בדיקות מעקב
17. סימוכין

מדידות שגרתיות / עדכוני ביקור

טיפול תרופתי עדכני ואלרגיות:

משקל:

גובה:

BMI:

התפתחות מינית:

תוצאות בדיקות גנטיות MECP2

- **ייעוץ למשפחה** : ייעוץ למשפחה בנוגע לתוצאות הבדיקות הגנטיות.
- **הפניה לייעוץ גנטי** : הפניה לייעוץ גנטי אם יש צורך בייעוץ נוסף או בהערכה גנטית.
- **תיעוד** : המשפחה והרופא המטפל צריכים לשמור עותק של תוצאות הבדיקות הגנטיות.

• **מוטציות בגן MECP2**: מוטציות פתוגניות בגן MECP2 הממוקם על כרומוזום X גורמות לתסמונת רט¹. מוטציות אלו הן חדשות (de novo) ביותר מ-99% מהמקרים, ולכן לא צפויות לחזור במשפחה². דווחו מקרים נדירים של תסמונת רט תורשתית מנשאות אימהית עם אקטיבציה מוטה של כרומוזום X. הפניה לגנטיקאי מומלצת אם המשפחה מעוניינת בבדיקת נשאות. רוב המוטציות ב-MECP2 ניתנות לזיהוי באמצעות ניתוח רצפי גנים³. אם לא נמצאות מוטציות בנייתוח הרצפים, אך יש חשד קליני גבוה לתסמונת רט, יש לבצע ניתוח נוסף לזיהוי חסרים/הכפלות בתוך הגן MECP2.

• **תסמונת רט ותסמונות דומות**: אבחון גנטי מדויק הוא קריטי לקביעת טיפול וניהול מתאים של הסימפטומים של האדם. זוהו יותר מ-90 גנים הגורמים לתסמונות עם מאפיינים הדומים לאלה של תסמונת רט. לאור השונות הגנטית, נהוג יותר ויותר לבצע בדיקות גנטיות רחבות למטופלות החשודות בתסמונת רט. זה יכול לכלול: **רצפי אקסומים מלאים (WES)** או **פנלים רב-גנטיים** שבדקים מספר גנים קשורים, כולל MECP2, כמו גם גנים נוספים רלוונטיים. נדיר שניתוח WES כולל זיהוי של חסרים או הכפלות, אף על פי שיתכן שיופיעו בקרוב אפשרויות חדשות בזכות התקדמות בטכנולוגיות בדיקות גנטיות^{4,5}. בארץ היום ברוב המקרים האבחנה נעשית בבדיקת אקסום אך לעיתים יש השולחים לפנלים של גנים ספציפיים לתסמונת רט או פנלים של אפילפסיה. לחיפוש חסרים והכפלות לעיתים נדרשת בדיקת MLPA.

• **ייעוץ גנטי**: מומלץ להפנות לגנטיקאי כדי לבחון את סיכויי ההישנות ולענות על שאלות קשורות. תוצאות הבדיקות הגנטיות לעיתים קרובות חיוניות להשתתפות בניסויים קליניים. עם זאת, לא לכל מטופלת עם אבחנה קלינית של תסמונת רט תימצא סיבה גנטית ניתנת לזיהוי.

גדילה, התפתחות ותזונה

- **תיעוד משקל, גובה, BMI**.
- **הערכת צריכת קלוריות, נוזלים, סידן וויטמין D**.

• **עלייה לא מספקת במשקל**^{6,7}: עייפות ורגזנות בלתי מוסברות עשויות להיות סימנים נוספים לכך שהדרישות התזונתיות אינן מסופקות. יש לשקול הוספת מזונות עשירים בקלוריות (שמנים, סירופים, אבוקדו) והתייעצות עם יועץ גסטרו/תזונה. ייתכן שיהיה צורך בנייתוח גסטרוסטומיה להשלמת צריכת קלוריות ולשמירה על גדילה. שימוש בגסטרוסטום אינו מונע האכלה דרך הפה, בתנאי שהאכלה דרך הפה נקבעת כבטוחה ואינה כרוכה באספירציות לריאה. יש להשתמש בגרפים של CDC/WHO למעקב אחר גדילה, ולנסות לשמור על BMI תקין.

• **סידן/ויטמין D**⁸: יש לוודא שהצריכה המומלצת של ויטמין D עומדת על 400-1000 IU יומית. יעד רמות בדם של ויטמין D הן 30-40 ng/ml. יש לוודא שהצריכה המומלצת של סידן לפי גיל: שתיים עד ארבע מנות יומיות של חלב ומוצרי חלב. סידן נספג בצורה הטובה ביותר ממקורות מזון.

- תיעוד שיטות האכלה ומשך הזמן.
- איתור בעיות בלעיסה/בליעה, ריפלוקס גסטרו-איזופגי/הקאות, ועצירות. הפניה לגסטרואנטרולוגיה למעקב במידת הצורך.

- **זמני האכלה ממושכים:** זמני האכלה ארוכים (<30 דקות) מגבירים את הסיכון לשאיפת (אספירציית) מזון ומחמירים את העייפות במהלך היום, מה שמפחית באופן משמעותי את איכות החיים של המטופלת והמשפחה; זמני האכלה ממושכים יחד עם עלייה לא מספקת במשקל עשויים להעיד על הצורך בגסטרוסטום (PEG).
- **קשיים בלעיסה/בליעה:** הפניה לקלינאית תקשורת או מרפאה בעיסוק או יועץ גסטרו להערכה, במיוחד אם יש חשש לאספירציות (שיעול, חנק, הקאות עם האכלה או דלקות ריאות בלתי מוסברות). בדיקת בליעה חיונית להערכה אם יש היסטוריה של חנק/הקאות במהלך הארוחות. במקרים מסוימים, תוספים לסמיכות נחלים עשויים להיות מועילים כדי למנוע שאיפת מזון ולצמצם את הצורך בגסטרוסטום.
- **עצירות:** בעיה מאוד נפוצה שעשויה לתרום לעצבנות; משלשלים אוסמוטיים (מירלקס, לקטולח, חלב מגנזיה, גליצרין) ומשלשלים ממריצים (סנה, ביסקודיל) הם לעיתים חלק מטיפול ארוך טווח במטרה ליציאה רכה אחת ביום או כל יומיים.
- **ריפלוקס:** בעיה מאוד נפוצה, במיוחד אצל ילדות צעירות. מתבטאת בעצבנות לאחר ארוחות, הקשתת הצוואר, גיהוק רטוב והקאות גליות. ריפלוקס לעיתים מחמיר בגלל ריקון איטי של הקיבה ובליעת אוויר; תרופות PPI או חוסמי חומצה H2 עשויות לעזור. ייתכן שיהיה צורך בהפניה לגסטרו לצורך אבחון פורמלי ולשלול סיבוכים כמו כיבים והיצריות.
- **דיסמוטיליות:** בנוסף לעצירות וריפלוקס, דיסמוטיליות (הפרעה בתנועתיות המעי) במערכת העיכול בתסמונת רט עשויה לגרום גם לתפקוד לקוי של כיס המרה ולמעי מפותל (ולבולוס). אלו הם מצבים נדירים אך חשובים מאוד של כאבי בטן וחוסר נוחות שלא כדאי להתעלם מהם. אצל מתבגרות ומבוגרות צעירות, כאשר יש חשד לכאבי בטן חמורים הקשורים לארוחות, יש לשקול תפקוד לקוי של כיס המרה. הדבר מוערך בצורה הטובה ביותר על ידי אולטרסאונד בטן ו/או סריקת HIDA. בדיקת תפקודי כבד רגישות יחסית לדלקת בכיס המרה בתסמונת רט¹⁰. הצורך בניחוח כיס מרה הוא נדיר יחסית. הופעה חדה של כאבי בטן חמורים עם תפיחות הבטן עשויה להיגרם מסיבוב של מערכת העיכול (ולבולוס) שדורש תשומת לב רפואית מיידי.

נשימה

- איתור בעיות נשימה בערנות (היפרוונטילציה או עצירת נשימה), שינוי צבע או בליעת אוויר.
- איתור בעיות נשימה במהלך שינה (נחירות, הפסקות נשימה במהלך השינה).

- איתור בעיות נשימה בזמן ערנות, שבדרך כלל מתבטאות בהיפרוונטילציה תכופה ועצירת נשימה (לפעמים מביא להכחלה). התנהגויות אלו הן אפיזודיות ועשויות להחמיר עם חרדה. נשימה לא סדירה עשויה להפריע להאכלה ולגרום לבליעת אוויר שיכולה להחמיר תסמיני מערכת העיכול, אך לא נחשבת מזיקה. יש מעט נתונים על שיפור נשימה לא סדירה עם דיווחים המצביעים על תגובה לא עקבית לתרופות.
- איתור נחירות והפסקות נשימה במהלך השינה ואם קיימות, יש לשקול הפניה למעבדת שינה מקיפה או הפניה לרפואת שינה להערכה נוספת.
- יש לשקול הפניה לרופא ריאות להערכה במצבים הבאים¹¹:
 - ✓ היסטוריה של זיהומים נשימתיים תכופים;
 - ✓ היפוקסמיה (רמות חמצן נמוכות) מתמשכת, ($spO_2 < 95\%$) היפרוונטילציה לילית (50 מ"מ"מ > CO₂ ליותר מ-25% מסך זמן השינה), או הפרעה נשימתית בשינה בבדיקת שינה;
 - ✓ לפני ששוקלים ניתוח עקמת.

התפתחות

- תיעוד של נקודת ההתחלה, רכישת ואובדן אבני דרך התפתחותיות.
- מיומנויות מוטוריות עדינות (שימוש בידיים): הושטה, תפיסת אצבעות, תפיסת אצבעות כפינצטה, החזקת חפצים, שימוש בכוס.
- מיומנויות מוטוריות גסות: ישיבה, עמידה, הליכה.
- שפה: גרגור, פטפט, מילים, ביטויים.
- נוירולוגיה
- בדיקת נוכחות של פרכוסים והתקפים חשודים לפרכוסים. יש לעודד את ההורים לנהל יומן פרכוסים עם תיאור מפורט, תדירות ומשך הזמן של פרכוסים/התקפים. יש לעדכן את הנוירולוג אם סוג חדש של התקף מופיע שוב ושוב.
- תיעוד משקל. אם המשקל משתנה ביותר מ-10-20%, יש לעודד את המשפחה לפנות לנוירולוגיה ולברר אם יש צורך בשינוי מינון של תרופות נגד פרכוסים.
- זיהוי תנועות לא תקינות (למשל רעד, קפיצות של שריר, תנועות לא רצוניות ודיסטוניה) ותיעוד רמת ההשפעה על פעילויות יומיומיות. הפניה לנוירולוגיה אם תנועה לא תקינה מפריעה לפעילויות.
- תיעוד אם המטופלת מקבלת טיפולים כלשהם מאושרים לתסמונת רט.

- **אבני דרך התפתחותיות**¹²: נסיגה התפתחותית (שימוש מופחת בידיים, מיומנויות מוטוריות גסות ושפה) בדרך כלל נעצרת בין גיל 2 ל-3 שנים. מיומנויות יכולות להישמר ואף להתקדם עם טיפולים אינטנסיביים.
- **פרכוסים והתקפים**: יש להפנות לנוירולוגיה כשיש חשד לפרכוסים/התקפים. מעקב נוירולוגי אחת ל-6-12 חודשים אם מטופלות בתרופות אנטי-אפילפטיות אלא אם מושגת שליטה בפרכוסים. עבור אלו עם פרכוסים קשים לשליטה, ייתכן שיהיה צורך במעקב נוירולוגי בתדירות גבוהה יותר. קשה להבחין בין התקף לא-אפילפטי להתקף פרכוסי (שני סוגים עשויים להתקיים). מטופלות עשויים לסבול מסוגים שונים של פרכוסים^{13,14}. יומני פרכוסים מהמשפחה דרושים עם תיאור מדויק של האירועים שכולל תדירות ומשך. סרטוני וידאו של האירועים עשויים להיות מועילים לנוירולוג. הנוירולוג עשוי להזמין וידאו EEG כדי לבחון במדויק אם סוג האירוע הוא פרכוס או לא. וידאו EEG הוא בדרך כלל מועיל רק אם תדירות ההתקפים צפויה להיקלט במהלך ההקלטה המתוכננת. אין טיפולים ספציפיים לפרכוסים עם יעילות גבוהה יותר בתסמונת רט בהשוואה לסיבות אחרות של אפילפסיה. בחירת תרופות נגד פרכוסים צריכה להתמקד בפרופיל תופעות הלוואי הפוטנציאליות בתוך העומס הסימפטומטי הכללי של תסמונת רט. לדוגמה, חלק מהתרופות נגד פרכוסים עשויות להחמיר בעיות נלוות שכיחות בתסמונת רט (למשל, קלובזם עשוי להחמיר ריור, עצירת שתן, עצירות וטונוס שרירים) בעוד לאחרים עשויים להיות יתרונות נוספים כמו למוטריגין לשיפור מצב הרח ושימוש בחוסמי קרבוניק אנהידראז כמו טופירמט אוספולוט חוניסמיד להפחתת עצירת נשימה.
- **תנועות לא תקינות**: תנועות ידיים סטריאוטיפיות וחזרות (סיבוב ידיים, מישוש, הקשות וכו') נראות בכל החולות בתסמונת רט¹⁵. אלו לרוב מפריעות לשימוש ביד למטרה. אין טיפולים תרופתיים זמינים לסטריאוטיפיות ביד, אך שימוש בתומכים לכתפיים או סדים לידיים עשוי לעזור לצמצם תנועות חזרות ולשפר את השימוש הידני המכוון. הליכה אטקטית ומודעות מרחבית פגומה (פרופרויספציה) מאוד נפוצות. טיפול פיזיותרפיה וריפוי בעיסוק חשוב לשמירה על טווח התנועה ולמניעת אובדן תנועה נוסף. בתחילה, רוב המטופלות סובלות מטונוס שרירים נמוך שמתפתח במשך שנים רבות לטונוס שרירים גבוה, נוקשות ודיסטוניה. ניתן לטפל בטונוס שרירים גבוה באמצעות הזרקות בוטוקס או תרופות אחרות כדי לשמור על התנועתיות ולמנוע התכווציות. סוגים נוספים של תנועות לא תקינות שעלולות להתרחש הן רעד, קפיצות שריר, תנועות לא רצוניות ודיסטוניה. כאשר תנועות אלו תכופות, הן עשויות להגביל פעילות עוד יותר ודורשות התייחסות נוירולוג.
- **טיפולים ספציפיים לתסמונת רט**: בהתבסס על תוצאות ניסוי קליני שלב 1⁶³ התרופה Trofinetide אושרה על ידי ה-FDA במרץ 2023 לטיפול בסימפטומים כלליים אצל חולות עם תסמונת רט מעל גיל 2 שנים. חולות עם תסמונת רט הראו שיפור מובהק סטטיסטית בשאלון התנהגות תסמונת רט (RSBQ) ובציון התרשמות קלינית כללית (CGI-I). כאשר מטפלים ב-Trofinetide צריך להיות מודעים לתופעות הלוואי הגסטרונטרולוגיות המאוד שכיחות.

קרבולוגיה

- יש לבדוק מרווח QT עם אק"ג; אם לא תקין, להפנות לקרבולוגיה.

- **אק"ג לא תקין:** יש לבצע אק"ג שנתי ולבדוק את מרווח QT המוארך שיכול להתפתח בכל זמן ועשוי להיות שכיח יותר אצל מטופלות עם אי סדירות נשימה חמורה¹⁷. הפניה לקרדיולוגיה להערכה נוספת אם האק"ג לא תקין. תרופות שיכולות להאריך את מרווח QT (למשל, תרופות פסיכיאטריות) צריכות להיות בשימוש זהיר אצל מטופלות עם הארכה מתועדת של QT לאחר קבלת מידע מקרדיולוגיה. אק"ג עדכני מומלץ לפני הרדמה.

עור

- יש לבדוק נגעי עור כתוצאה מהכנסת ידיים לפה או סדים שאינם מתאימים.
- יש לבדוק פצעי לחץ.

- **נגעים כתוצאה מהכנסת ידיים לפה או סדים/עזרים או חוסר תזונה:** אדמומיות שנמשכת יותר מ-20 דקות לאחר הסרת סד מעוררת דאגה לגבי התפתחות פצעי לחץ; חזרו לפיזיותרפיה בכדי להתאים מחדש סדים. מרפאה בעיסוק או פיזיותרפיסטית יכולים להמליץ על סדים למרפקים או כפפות מגנות כדי למנוע נגעי עור מהכנסת ידיים לפה. במקרה של פצעי לחץ אצל מטופלות שאינן ניידות יש להפנות לרופא מומחה ולפיזיותרפיה לצורך התאמת סדים/עזרים.

אורתופדיה/שיקום

- יש לבצע הערכה של עמוד השדרה/א-סימטריה בגב בבדיקת פיזית. יש לבצע צילום רנטגן של עמוד השדרה אם נמצאה עקמת בבדיקה. אם זווית קוב < 20 מעלות, יש לשקול הפניה למעקב אורתופדי.
- החל מגיל 4 שנים, יש לבדוק אבנורמליות בניידות הירך ואי-התאמה באורך הרגליים. יש לבצע צילום רנטגן של הירך או הפניה לניתוח אורתופדי במידת הצורך.
- יש לבדוק אם יש קיצורי גידים ושימוש או צורך במכשירים למניעתם (AFO וסדים).
- יש לדון עם המשפחה בסיכון לשברים כתוצאה מאוסטיאופניה וגורמים המגדילים את הסיכון.
- יש לבדוק את צורכי הניידות ושימוש בעזרי ניידות.

- **עקמת:** קיים סיכון גבוה יותר לעקמת נויורמוסקולרית לאחר גיל 6 שנים¹⁸; הסיכון הגבוה ביותר הוא במטופלות שאינן ניידות. אם נראית א-סימטריה בבדיקה, יש לבצע צילום רנטגן של עמוד השדרה כדי לקבוע את זווית קוב. אם זווית קוב גדולה מ-20 מעלות, יש לחזור לאורתופד. תיקון כירורגי עשוי להוות אופציה כאשר זווית קוב גדולה מ-40 מעלות^{19,20}.
- **סיכון מוגבר לפריקת הירך²¹:** יש לבדוק את טווח תנועת הירך עקב הסיכון הגבוה לפריקת הירך וקיצורים, במיוחד אצל מטופלות שאינן ניידות. כל אחד מהם עשוי להיות מקור לכאב ולגרום לרגישות. ייתכן שיהיה צורך בצילומי רנטגן של האגן כדי להעריך את מיקום ראש הירך. יש להפנות לאורתופד אם נראית סטייה או תזזה של ראש הירך.
- **מניעת קיצורים:** יש לעודד משפחות ומטפלים לבדוק את כל המפרקים ולבצע תרגילי טווח תנועה יומיים, במיוחד אם הניידות מופחתת בסיטואציה חריפה (מחלה או אשפוז). יש לשקול הפניה לריפוי בעיסוק ולפיזיותרפיה²² לצורך התאמת סדים. יש לשקול הפניה לנוירולוגיה או לפיזיותרפיה עבור בוטוקס או תרופות אחרות להקל על היפרטוניה.
- **אוסטיאופניה ושברים²³:** קיים סיכון גבוה יותר לשברים עקב חוסר ניידות ושימוש בתרופות המגדילות את הסיכון לאוסטיאופניה כולל תרופות אנטי-אפילפטיות מסוימות, תרופות PPI לטיפול בריפלוקס, ותרופות למחזור חודשי. הסיכון הגבוה ביותר לשברים הוא בעצמות הארוכות, במיוחד הפמור. בנוסף לבדיקה שגרתית של סידן, צריכת ויטמין D ורמות ויטמין D, יש לשקול מתן פוספונטים למטופלות חסרות ניידות והפניה לאנדוקרינולוגיה לטיפול באוסטיאופניה. יש להטמיע אמצעי זהירות מתאימים למניעת שברים מנפילות ומצבי טראומה.
- **ציוד:** קיים סיכון לפציעות עקב ציוד שהתיישן (ראה י סעיף עור למעלה). מטפלים עשויים להזדקק למעלון, התאמות למקלחת, שירותים ליד המיטה וכו'. יש לשקול הפניה לפיזיותרפיה להערכה פורמלית של צורכי הציוד.

אנדוקרינולוגיה/גינקולוגיה

- **מנרכיה:** ווסת ראשונה מתרחשת בזמן הרגיל. הווסתות עשויות להיות לא סדירות בגלל משקל גוף נמוך או סטרס, אם כי יש לשלול תפקוד לא תקין של בלוטת התריס כסיבה. ניתן לשקול הפסקת ווסת^{24,25}, במיוחד אם זה גורם לקשיים במשפחה או אם הווסת מלווה בפעילות אפילפטית מוגברת. יש לדון בהשפעת הפסקת הווסת על בריאות העצמות והמערכת הקרדיוסקולרית עם המשפחה; התקן תוך-רחמי (IUD) הוא אפשרות. בדיקת נשים צריכה לכלול

גם בדיקת שד. אצל מטופלות עם אפילפסיה, על המשפחה לתעד עליות בתדירות ההתקפים המתואמות עם הווסת (התקפים קטמניאליים) ולדון עם נוירולוג.

- **אדרנרכיה מוקדמת:** למרות הזמן התקין של קבלת הווסת הראשונה, ייתכן שהופעת ניצני שדיים ושיער ערווה יתחילו מוקדם יותר מאשר בילדות המתפתחות באופן טיפוסי²⁶.

אורולוגיה

- **עצירת שתן/דלקות בדרכי השתן:** תפקוד אוטונומי ועצירות יכולים לגרום לשלפוחית שתן לא ריקה לחלוטין ולעצירה של שתן, מה שמגביר את הסיכון לדלקות בדרכי השתן. יש לשקול בדיקת שתן/תרבת שתן כאשר יש עוררות לא מוסברת או חום שאינו קשור למחלה נשימתית. דלקות חזרות בדרכי השתן או הגדלה מתמשכת של שלפוחית השתן (לא מתפנה יותר מ-10-8 שעות ביום למשך יותר מיום אחד בשבוע) דורשות הפניה לאורולוגיה להערכה וניהול נוסף למניעת נזק לכליות. יש לשקול שימוש בתרופת האפילפסיה קלובזם, שיכולה לגרום לעצירת שתן כתופעת לוואי.
- **אבני כליה:** הידרציה לא אופטימלית ושימוש במעכבי קרבוניק אנהידרז (כולל אוספולוט אצטזולמיד, טופירמט חזוניסמיד) ודיאטה קטוגנית הם גורמי סיכון אפשריים לאבני כליה. אבני כליה הן מקור חשוב לכאב ויש לקחת בחשבון בעת קביעת סיבות לכאב/הגברת עוררות. הפניה לאורולוגיה נדרשת אם מזוהה אבן כליה.

פסיכיאטריה/התנהגות

- יש לבדוק תסמינים של חרדה ודיכאון כגון הסתגרות חברתית, צעקות ורגישות.
- יש לבדוק קשיים בעיבוד תחושת.

- הפרעות מצבי רוח: חרדה עשויה להתבטא בהגברת עצבנות/רגישות או רעד במצבים חברתיים, הסתגרות חברתית, או קושי בנפרדות מההורים²⁷. יש לשקול טיפול בחרדה אם התסמינים מוגזמים (<30 דקות) וכרוניים (<15 ימים בחודש) ומפריעים לפעילויות. תקופות תכופות של בכי חסר שקט יכולות להיות סימן לדיכאון בסיסי. יש לשקול טיפול עם תרופות SSRI כגון אסציטלופרם, סרטרלין או פלואוקסטיין. ניתן להשתמש בבמודיאזפינים כגון קלונזפם או דיאזפם לפי הצורך לאירועי חרדה חדשים הקשורים להליכים רפואיים, טיולים או יציאות מחוץ לבית.
- רגישות מסיבות שאינן פסיכיאטריות: יש לבדוק סיבות שאינן פסיכיאטריות לרגישות כולל הפרעות GI (עצירות, ריפלוקס, מחלת כיס המרה), בעיות שיניים (עששת, בקיעת שיניים), הפרעות אורטופדיות (שברים, פריקות) ו/או הפרעות שינה. חוסר קלורי הוא גורם נוסף לרגישות שמחנח לעיתים ויש לקחת בחשבון. יש לשלול ולטפל בגורמים רפואיים לרגישות לפני שיוחסה להפרעת מצב רוח. חשוב, תסכול מחוסר יכולת לתקשר רצונות/צרכים הוא גורם נוסף לרגישות שצריך להתמודד איתו עם התחלה מוקדמת של טיפול בדיבור תוך הדגשת אמצעי תקשורת שונים.
- קשב ועיבוד תחושת לא תקין: עיבוד שמיעתי/שפתי עשוי להיות מעוכב ולעיתים יתפרש כחוסר עניין, חסר קשב או חוסר יכולת; יש לאפשר את העיכוב הזה בעת הערכת שפה לא מילולית על ידי מתן זמן נוסף למענה לשאלות או פקודות.

שינה

- יש לבדוק הפרעות בשינה על ידי שאלות על שעת השינה, הזמן הדרוש להירדמות, זמן ההתעוררות, והתעוררויות בלילה. יש לשאול על סביבת השינה.
- לבדוק תסמינים של הפרעות שינה: נחירות, הפסקות נשימה, חנק בלילה, שינה לא נינוחה, והתנהגויות פרכוסיות משינה.
- הפניה לרפואת שינה או נוירולוגיה כאשר יש צורך.

- **שינה לא סדירה:** הפרעות שינה היא תופעה מאוד נפוצה, כולל חוסר היכולת להירדם והתעוררויות תכופות במהלך הלילה²⁸. בעוד שהפרעת שינה insomnia ראשונית היא סיבה נפוצה, הפרעות שינה יכולות גם להיות תוצאה של גורמים אחרים כמו נשימה לא תקינה בשינה, הפרעות תנועה הקשורות לשינה, פרסומניות parasomnias, או התקפים בלילה. חשוב לבדוק תסמינים של הפרעות אלו (יש לשאול על נחירות, הפסקות נשימה, חנק בלילה, שינה לא נינוחה, והתנהגויות פרכוסיות משינה) שידרשו הערכה/טיפול נוסף על ידי רפואת שינה או נוירולוגיה²⁹⁻³². יש לשקול לבצע בדיקות דם להערכה של חוסר ברזל אם המשפחה מדווחת על תנועות לא נינוחות במהלך השינה: פריטיין, ברזל סרום, TIBC, וסריקת טרנספריין (בדיקות דם בצום מומלצות).

- **הפרעת שינה ראשונית:** היגיינת שינה טובה (כוללת שגרת שינה קבועה ותזמון, כמו גם השגת רמה מתאימה של נוחות ובטיחות בסביבת השינה) היא קריטית לבריאות שינה אופטימלית בתסמונת רט. התערבויות התנהגותיות לעיתים מחנחות אך יכולות להיות מאוד יעילות^{33,34}. לאור בעיות השינה המשמעותיות שיכולות להתעורר בתסמונת רט, השימוש בתרופות לטיפול בהן עשוי להיות מתאים. אין תרופות מאושרות לטיפול בהפרעות שינה בילדים על ידי מינהל המזון והתרופות של ארה"ב (FDA), והספרות על יעילותן מוגבלת. מלטונין שימש ביעילות לשיפור יעילות השינה זמן ההירדמות בחלק מהבנות עם תסמונת רט^{35,36}, אך מחקרים על טיפולים אחרים חסרים. נדרש מחקר נוסף כדי לקבוע טוב יותר את יעילות התרופות ומינוןן אצל בנות עם תסמונת רט. תרופות כמו גואנפצין, קלונדין, גאבאפנטין וטרודון יכולות להילקח בחשבון³⁷. יש לשקול בקפידה את אופי השיבוש בשינה כאשר בוחרים תרופה, שכן תרופות מסוימות יותר לטפל בבעיות של התחלת שינה, תחזוקת שינה, משך שינה³⁸.

כאב

- יש לדון בסף הכאב הגבוה יותר והתגובה הבלתי טיפוסית לכאב בתסמונת רט.
- יש לתעד את תגובת המטופל למקורות כאב נפוצים (למשל, מכה בראש, פגיעה באצבעות רגליים, וכו').

- **הערכה ורגישות לכאב:** כאב נפוץ בתסמונת רט. מרבית הבנות מגיבות לכאב בתגובה לא טיפוסית הכוללת תגובה מאוחרת, תגובה מופחתת, או לפעמים תגובה מוגברת³⁹⁻⁴¹. תגובות עדינות לכאב כוללות קמטוטים במצח, עיניים פקוחות לרוחה, שחיקת שיניים או חריקת שיניים, עלייה פתאומית בקול, בכי, צעקות, רעד, נדנד, מתח בגפיים העליונות, ותנועות/בעיטות מוגברות בגפיים התחתונות.
- **סיכון מוגבר לכאב חריף וכרוני:** כאשר הכאב חשוד, חשוב לקשר את תסמיני הכאב עם פעילויות מסוימות כמו ארוחות, שינויים בדפוסי יציאות, מיקום, וטראומה כדי לחשוף מקורות אפשריים לכאב. יש לבצע בדיקה פיזית מעמיקה עם תשומת לב מוגברת לבעיות GI ולבעיות אורטופדיות. מקורות נפוצים לכאב/אי נוחות בתסמונת רט כוללים בעיות גסטרואינטסטינליות (עצירות, ריפלוקס, התנפחות הקיבה עקב בליעת אוויר, אבני מרה, רעב); בעיות שיניים (שחיקת שיניים, כאב עקב תסמונת מפרק הלסת, עששת); עור (שפשוף עקב מגע עם חפצים/לחץ או פצעי לחץ); בעיות אורטופדיות (שברים, פריקות ירך, ספסטיות כואבת, דיסטוניה); גינקולוגיה (כאבי ווסת); כלייתי (דלקות בדרכי השתן, אבני כליה)⁴².

דאגות במהלך אשפוז

- **רגישות להרדמה, אוסטיאופניה והפרעות תנועה:** מטופלות עם תסמונת רט ייתכן וצריכות מינונים נמוכים יותר של חומרי הרדמה או נוגדי כאב. ייתכן שייקח להן יותר זמן להתעורר מהרדמה. חשוב לוודא שכל המטפלים מודעים לתרופות הנוכחיות (במיוחד אנטי-אפילפטיות), סוג ותיאור של התקפים, הפרעות נשימה וסיכון ל-QT מאורך; בדיקת אקג עדכנית חיונית. בית החולים צריך להיות מודע לסיכון לשברים הקשורים לאוסטיאופניה במטופלות עם תסמונת רט שידרשו תמיכה זהירה בפעולות מוטוריות רבות עקב חוסר השימוש בידיים, חוסר היכולת לשנות תנוחה וסיכון מוגבר לנפילות. יש לבצע תרגילי טווח תנועה כדי למנוע קיצורים על בסיס יומי.

מעקב שנתי

- בדיקות מעבדה: CBC, פאנל כימיה, ויטמין D סקר שומנים בסיסי (צום אם אפשרי), חומצת שתן (שנתי).
- הפניה לרופא עיניים לבדיקת ראייה שכולל חדות, יישור עיניים, שדות ראייה, ולקות ויזואלית קורטיקלית.
- אודיאולוגיה ABR בלידה. הפניה לאף אוזן גרון להערכה נוספת אם יש דלקת אוזניים כרונית.
- מעקב בריאות השיניים (שנתי).
- בדיקת אק"ג (שנתי)
- בדיקת צפיפות עצם – אחת לשנתיים החל מגיל 5.

- **מעקב - אופטומטריה:** הערכת הראייה קשה. מכיוון שצפייה בעיניים צפויה להיות אמצעי התקשורת הראשי, הערכה מעמיקה ואופטימיזציה של הראייה היא חיונית. בהתחשב בכך שלקות ויזואלית קורטיקלית⁴³ מתפתחת כהפרעה נלווית מוכרת בתסמונת רט, חשוב להפנות לרופא עיניים שמכיר את ההפרעות ההתפתחותיות.
- **מעקב - שמיעה:** עיכוב בעיבוד שמיעתי הוא נפוץ בדרך כלל. יש להפנות לאף אחן גרון במקרה של דלקת אחניים כרונית.
- **מעקב - שיניים:** שחיקת שיניים, סיכון מוגבר לעששת - ממצא הפה הנפוץ ביותר בתסמונת רט הוא שחיקת שיניים (ברוקסזם) שיכולה להוביל לבלאי שיניים לא פיזיולוגי ולהיפרטרופיה של שרירי הלעיסה. תופעות אורליות נוספות של תסמונת רט כוללות חיר גבוה, נשימה דרך הפה, דחיפת לשון, ונשיכת אצבעות היד המובילה לסגר פתוח קדמי⁴⁴. יש צורך בניקוי שגרת זה עשוי לדרוש הרדמה. טיפולי שיניים תחת הרדמה צריכים להתבצע עם תמיכה מתאימה בהרדמה במוסד רפואי גדול. טיפול מונע שגרת שיניים חשוב כדי להימנע מהצורך בעקירת שיניים שעלולה להפריע בצורה משמעותית לתפקוד הפה.

הנחיות אלו מספקות מסגרת כללית לתחומים שונים של טיפול בתסמונת רט. מומלץ להתייעץ עם אנשי מקצוע מוסמכים ולקבל החלטות טיפוליות בהתבסס על הערכות פרטניות וצרכים מיוחדים של המטופל.

סימוכין

1. Lombardi LM, Baker SA, Zoghbi HY. MECP2 disorders: from the clinic to mice and back. *J Clin Invest.* 2015;125(8):2914-2923. PMID: 26237041.
2. Trappe R, Laccone F, Cobilanschi J, et al. MECP2 mutations in sporadic cases of Rett syndrome are almost exclusively of paternal origin. *Am J Hum Genet.* 2001;68(5):1093-1101. PMID: 11309679.
3. Cuddapah VA, Pillai RB, Shekar KV, et al. Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome. *J Med Genet.* 2014;51(3):152-158. PMID: 24399845.
4. Xiol C, Heredia M, Pascual-Alonso A, Oyarzabal A, Armstrong J. Technological Improvements in the Genetic Diagnosis of Rett Syndrome Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19). PMID: 34638716.
5. Rubinstein WS, Maglott DR, Lee JM, et al. The NIH genetic testing registry: a new, centralized database of genetic tests to enable access to comprehensive information and improve transparency. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(Database issue):D925-935. PMID: 23193275.
6. Wong LC, Chen YT, Tsai SM, et al. Dietary intake and growth deficits in Rett syndrome-A cross-section study. *Autism Res.* 2021;14(7):1512-1521. PMID: 33788416.
7. Tarquinio DC, Motil KJ, Hou W, et al. Growth failure and outcome in Rett syndrome: specific growth references. *Neurology.* 2012;79(16):1653-1661. PMID: 23035069.
8. Fu C, Armstrong D, Marsh E, et al. Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4(1):e000717. PMID: 32984552.
9. Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, et al. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):292-298. PMID: 22331013.
10. Motil KJ, Lane JB, Barrish JO, et al. Biliary Tract Disease in Girls and Young Women With Rett Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(6):799-805. PMID: 30664568.
11. Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax.* 2012;67 Suppl 1:i1-40. PMID: 22730428.
12. Neul JL, Lane JB, Lee HS, et al. Developmental delay in Rett syndrome: data from the natural history study. *J Neurodev Disord.* 2014;6(1):20. PMID: 25071871.
13. Tarquinio DC, Hou W, Berg A, et al. Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders. *Brain.* 2017;140(2):306-318. PMID: 28007990.
14. Glaze DG, Percy AK, Skinner S, et al. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology.* 2010;74(11):909-912. PMID: 20231667.
15. Stallworth JL, Dy ME, Buchanan CB, et al. Hand stereotypies: Lessons from the Rett Syndrome Natural History Study. *Neurology.* 2019;92(22):e2594-e2603. PMID: 31053667.
16. Neul JL, Percy AK, Benke TA, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nat Med.* 2023;29(6):1468-1475. PMID: 37291210.

17. Clark BC, Kopp A, Morey W, Djukic A. Serial follow-up of corrected QT interval in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(7):833-836. PMID: 31797351.
18. Downs J, Torode I, Wong K, et al. The Natural History of Scoliosis in Females With Rett Syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(10):856-863. PMID: 26679887.
19. Downs J, Young D, de Klerk N, Bebbington A, Baikie G, Leonard H. Impact of scoliosis surgery on activities of daily living in females with Rett syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2009;29(4):369-374. PMID: 19461379.
20. Downs J, Bergman A, Carter P, et al. Guidelines for management of scoliosis in Rett syndrome patients based on expert consensus and clinical evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(17):E607-617. PMID: 19644320.
21. Kanashvili B, Rogers KJ, Shrader MW, Miller F, Dabney KW, Howard JJ. Hip Displacement in MECP2 Disorders: Prevalence and Risk Factors. *J Pediatr Orthop*. 2021;41(9):e800-e803. PMID: 34334698.
22. Fonzo M, Sirico F, Corrado B. Evidence-Based Physical Therapy for Individuals with Rett Syndrome: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2020;10(7). PMID: 32630125.
23. Pecorelli A, Cordone V, Schiavone ML, et al. Altered Bone Status in Rett Syndrome. *Life (Basel)*. 2021;11(6). PMID: 34205017.
24. Humphrey KN, Horn PS, Olshavsky L, Reebals L, Standridge SM. Features of Menstruation and Menstruation Management in Individuals with Rett Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2021;34(2):144-153. PMID: 33186698.
25. Hamilton A, Marshal MP, Sucato GS, Murray PJ. Rett syndrome and menstruation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(2):122-126. PMID: 22206685.
26. Killian JT, Lane JB, Cutter GR, et al. Pubertal development in Rett syndrome deviates from typical females. *Pediatr Neurol*. 2014;51(6):769-775. PMID: 25283752.
27. Buchanan CB, Stallworth JL, Joy AE, et al. Anxiety-like behavior and anxiolytic treatment in the Rett syndrome natural history study. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2022;14(1):31. PMID.
28. Boban S, Wong K, Epstein A, et al. Determinants of sleep disturbances in Rett syndrome: Novel findings in relation to genotype. *Am J Med Genet A*. 2016;170(9):2292-2300. PMID: 27255190.
29. Veatch OJ, Malow BA, Lee HS, et al. Evaluating Sleep Disturbances in Children With Rare Genetic Neurodevelopmental Syndromes. *Pediatr Neurol*. 2021;123:30-37. PMID: 34388423.
30. Zhang X, Smits M, Curfs L, Spruyt K. Sleep Respiratory Disturbances in Girls with Rett Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20). PMID: 36293662.
31. Sarber KM, Howard JJM, Dye TJ, Pascoe JE, Simakajornboon N. Sleep-Disordered Breathing in Pediatric Patients With Rett Syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(10):1451-1457. PMID: 31596210.
32. Leoncini S, Signorini C, Boasiako L, et al. Breathing Abnormalities During Sleep and Wakefulness in Rett Syndrome: Clinical Relevance and Paradoxical Relationship With Circulating Pro-oxidant Markers. *Front Neurol*. 2022;13:833239. PMID: 35422749.
33. Boban S, Leonard H, Wong K, Wilson A, Downs J. Sleep disturbances in Rett syndrome: Impact and management including use of sleep hygiene practices. *Am J Med Genet A*. 2018;176(7):1569-1577. PMID: 29704311.
34. Jan JE, Owens JA, Weiss MD, et al. Sleep hygiene for children with neurodevelopmental disabilities. *Pediatrics*. 2008;122(6):1343-1350. PMID: 19047255.
35. Miyamoto A, Oki J, Takahashi S, Okuno A. Serum melatonin kinetics and long-term melatonin treatment for sleep disorders in Rett syndrome. *Brain Dev*. 1999;21(1): 59-62. PMID: 10082254.
36. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(3):186-192. PMID: 9566656.
37. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):197-245. PMID: 29487083.
38. Grigg-Damberger M, Ralls F. Treatment strategies for complex behavioral insomnia in children with neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(6): 616-625. PMID: 24055857.
39. Barney CC, Feyma T, Beisang A, Symons FJ. Pain experience and expression in Rett syndrome: Subjective and objective measurement approaches. *J Dev Phys Disabil*. 2015;27(4):417-429. PMID: 26425056.
40. Fabio RA, Chiarini L, Canegallo V. Pain in Rett syndrome: a pilot study and a single case study on the assessment of pain and the construction of a suitable measuring scale. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):356. PMID: 36104823.
41. O'Leary HM, Marschik PB, Khwaja OS, et al. Detecting autonomic response to pain in Rett syndrome. *Dev Neurorehabil*. 2017;20(2):108-114. PMID: 26457613.
42. Symons FJ, Byiers B, Tervo RC, Beisang A. Parent-reported pain in Rett syndrome. *Clin J Pain*. 2013;29(8):744-746. PMID: 23835769.

43. LeBlanc JJ, DeGregorio G, Centofante E, et al. Visual evoked potentials detect cortical processing deficits in Rett syndrome. *Ann Neurol*. 2015;78(5):775-786. PMID: 26332183.
44. Mahdi SS, Jafri HA, Allana R, Amenta F, Khawaja M, Qasim SSB. Oral Manifestations of Rett Syndrome-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3). PMID: 33525609