



**Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al
Republicii Moldova**

Sindromul Rett

Protocol clinic național

PCN-363

Chișinău, 2020

Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova din 18.12.2019, proces verbal nr. 4
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova nr.126 din 07.02.2020 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Sindromul Rett”

Elaborat de colectivul de autori:

Ninel Revenco	USMF „Nicolae Testemițanu”
Ina Palii	USMF „Nicolae Testemițanu”
Svetlana Hadjiu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Jana Chihai	USMF „Nicolae Testemițanu”
Mariana Sprâncean	USMF „Nicolae Testemițanu”
Rodica Eremciuc	USMF „Nicolae Testemițanu”
Smaranda Diaconescu	Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași, România
Aliona Dumitraș-Gorincioi	Asociația Obștească «SOS AUTISM»

Recenzenți oficiali:

Nicolae Bacinski	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Valentin Gudumac	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Ghenadie Curocichin	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
Silvia Cibotari	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale;
Petru Martalog	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Adrian Rotari	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A.1. Diagnosticul:	5
A.2. Codul bolii	5
A.3. Utilizatorii:	5
A.4. Scopul protocolului	5
A.5. Elaborat:	5
A.6. Revizuire:	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor	6
A.8. Definițiile folosite în document:	6
A.9. Informația epidemiologică:	7
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	8
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	9
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	11
C.1. ALGORITMI DE CONDUCĂ	13
C.1.1. Algoritm de diagnostic: Sindromul Rett Forma Tipică [15]	13
C.1.2. Algoritm de diagnostic: Sindromul Rett Forme Atipice [15]	14
C.1.3. Algoritm de conduită: Variante specifice ale Sindromului Rett Atipic [23]	15
C.1.4. Algoritm de intervenții la pacientul cu Sindromul Rett	17
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	18
C.2.1. Clasificarea clinică a Sindromului Rett	18
C.2.2. Caracteristica clinică în funcție de tipul Sindromului Rett	18
C.2.3. Profilaxia Sindromului Rett	19
C.2.3.1. Factorii de risc	20
C.2.3.2. Screening-ul	19
C.2.4. Conduita pacientului cu Sindrom Rett	20
C.2.4.1. Anamneza	20
C.2.4.2. Examenul fizic	20
C.2.4.3. Investigații paraclinice	28
C.2.4.4. Diagnosticul diferențiat	30
C.2.4.5. Prognosticul pacienților cu Sindromul Rett	31
C.2.4.6. Criterii de spitalizare	32
C.2.4.7. Criterii de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel	33
C.2.4.8. Tratamentul pacienților cu Sindrom Rett	33
C.2.4.9. Evoluția pacienților cu Sindrom Rett	35
C.2.4.10. Supravegherea pacienților cu Sindrom Rett	35
C.2.4.11. Reabilitarea pacienților cu Sindrom Rett	36
C.2.4.12. Îngrijiri paliative a pacienților cu Sindrom Rett	37
C.2.5. Stările de urgență în cazul Sindromului Rett la copii	37
C.2.6. Complicațiile Sindromului Rett	37
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	39
D.1. Pentru instituțiile de asistență medicală primară	39
D.2. Pentru instituțiile consultativ-diagnostice	39
D.3. Pentru secțiile specializate ale spitalelor municipale și republicane	39
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPURILOR	40
ANEXE	41
Anexa 1. Fișa standardizată de audit medical	41
Anexa 2. Ghidul pentru pacient / materialele informaționale pentru familie și pacienți	42
BIBLIOGRAFIE	46

Abrevierile folosite în document

ADN	Acid dezoxiribonucleic
AMP	Asistența medicală primară
CT	Tomografie computerizată
ECG	Electrocardiografia
EcoCG	Ecocardiografia
EEG	Electroencefalografie
EMG	Electromiografia
FCC	Frecvența contracțiilor cardiace
FR	Frecvența respiratorie
IMSP IMC	Instituția medico-sanitaro-publică Institutul Mamei și Copilului
Ig	Imunoglobulină
IQ	Coeficient de inteligență
IRM	Imagistică prin rezonanță magnetică nucleară
LCR	Lichid cefalo-rahidian
MSMPS RM	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova
NSG	Neurosonografia transfontanelară
PCN	Protocol clinic național
RM	Republica Moldova
RS	Sindromul Rett
SATI	Secția anestezie și terapie intensivă
SN	Secția neurologie
SNC	Sistem nervos central
SNR	Secția neurorecuperare
TA	Tensiunea arterială
TC	Tomografie computerizată
TS	Tratament sanatorial
UPU	Unitatea de primire urgente
USG	Ultrasonografia
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Departamentului Pediatrie, inclusiv Clinica Neurologie Pediatrică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Sindromul Rett (RS) la copil și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții. La recomandarea MSMPS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

Protocolul a fost elaborat pentru MSMPS al RM de către un grup de experți clinici de referință, vizând obținerea unei bune îngrijiri pediatrice posibile în acest domeniu, totodată, oferă recomandări, informații și îndrumări pentru profesioniștii din domeniul sănătății, cu scopul a sprijini luarea deciziilor clinice privind gestionarea copiilor cu RS.

Protocolul va facilita elaborarea unor protocoale locale integrate privind cele mai bune practici pentru persoanele cu RS și va oferi un mijloc de a se conecta la copiii și familiile acestora cu serviciile comunitare, serviciile de spital, de asistență socială, educație și organizații voluntare într-un singur proces comun.

Furnizarea acestor linii directoare poate oferi beneficii în estimarea persoanelor din RM care au această tulburare. Începând de la definiție, protocolul va descrie toate aspectele legate de RS,

cartografierea simptomelor, identificarea tratamentelor și a strategiilor de coping pentru a minimiza preocupările și a promova servicii de calitate mai bună.

Fără un diagnostic, familiile nu pot identifica serviciile corecte de sănătate. Fără înțelegerea progresiei sindromului Rett, persoanele pot suferi simptome evitabile. Fără indicații și informații, oamenii nu pot primi drepturile complete și sprijinul corespunzător. Protocolul RS încearcă să abordeze aceste probleme prin furnizarea de informații privind intervenția la timp și adecvată.

Protocolul este într-un format clar, ușor accesibil oricui utilizator și este implicat în îngrijirea unui individ care trăiește cu RS.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Sindromul Rett (RS)

Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

1. Sindrom Rett, forma clasică (tipică).
2. Sindrom Rett, forma atipică.
3. Sindrom Rett, forma atipică, varianta congenitală.
4. Sindrom Rett, forma atipică, varianta infantilă cu crize convulsive precoce.
5. Sindrom Rett, forma atipică, varianta cu regresia tardivă în copilărie.
6. Sindrom Rett, forma atipică, forma frusta.
7. Sindrom Rett, forma atipică, varianta cu conservarea limbajului.

A.2. Codul bolii (CIM 10): 299.80 (F84.2)

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMP;
- Prestatori de servicii specializate de ambulatoriu (medici neuropediatri, pediatri);
- Serviciile de asistență medicală prespitalicească (echipele UPU specializate și profil general);
- Secțiunile neuropediatriche, de reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici neuropediatri, pediatri, reanimatori).
- Profesioniștii din domeniul sănătății care activează în pediatrie, neurologie pediatrică la nivel terțiar, neurochirurgie și terapie intensivă.
- Administratorii, finanțatorii și organele de decizie care gestionează și furnizează îngrijiri pentru copiii cu RS.

A.4. Scopul protocolului constă în următoarele: abordarea complexă a RS la copil: descrierea simptomelor, metodelor de diagnostic clinico-paraclinic, diagnosticului diferențial, identificarea tratamentelor și a strategiilor de coping, pentru a minimiza preocupările și a promova servicii de calitate mai eficientă copilului cu RS.

Obiectivele protocolului: Prezentarea datelor și a recomandărilor bazate pe consensul experților privind diagnosticarea și gestionarea copilului cu RS, pentru: a) eficientizarea recunoașterii simptomelor clinico-paraclinice în centrele medicilor de familie și serviciilor specializate din RM; b) Corectitudinea abordării copilului cu RS la diferite stadii; d) Identificarea barierelor și facilitarea îngrijirii bazată pe dovezi în cadrul instituțiilor din RM care furnizează îngrijiri pentru copiii cu RS.

A.5. Elaborat: 2020

A.6. Revizuire: 2025

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Nume, prenume	Funcția
Ninel Revenco	d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ina Palii	d.h.ș.m., profesor universitar, IMSP Institutul Mamei și Copilului
Svetlana Hadjiu	d.h.ș.m., profesor universitar Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Jana Chihai	doctor în științe psihologice, conferențiar universitar Catedra de

	psihiatrie, narcologie și psihologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Mariana Sprîncean	doctor în științe psihologice, conferențiar universitar Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF „Nicolae Testemițanu”
Rodica Eremciuc	asistent universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”.
Smaranda Diaconescu	Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T.Popa”, Iași, România
Aliona Dumitraș-Gorincioi	Asociația Obștească «SOS AUTISM»

Protocolul a fost discutat, avizat și aprobat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă – semnătura
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ninel Revenco
Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie și neonatologie”	Ion Mișu
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari
Consiliul de experți al MSMPS RM	Aurel Grosu
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Iurie Osoianu

A.8. Definițiile folosite în document:

Sindromul Rett (RS) este o tulburare neurologică complexă, diagnosticată, de obicei, în copilăria timpurie, afectează preponderent femelele, este cauzată de o mutație genetică în gena MECP2 prezentă la momentul concepției, care se găsește pe brațul lung al cromozomului X. Gena MECP2 (importantă pentru funcționarea normală a celulelor nervoase) – înseamnă genă în sine. În cazul când se identifică MeCP2 (metil-CpG de legare a proteinei 2) aceasta se referă la proteina produsă de genă. În marea majoritate a cazurilor (~ 90%), pierderea funcțională sporadică a MeCP2 cauzează RS, cu mutații în genele CDKL5, FOXP1, CTNNA1 și WDR45, care determină fenotipuri mai rare ale RS sau variante atipice. Proteina MeCP2 este un modulator epigenetic, cu proprietăți pleiotropice care se leagă la mai mult de 40 de proteine diferite din punct de vedere structural.

RS clasic (tipic) reprezintă o boală rară genetică (majoritatea cazurilor fiind sporadice), cu tip de transmitere dominant dependent de cromozomul X, cauzată de anomalii în gena MECP2, afectează aproape întotdeauna fetele și doar în cazuri excepționale băieții, determinând o tulburare severă a neurodezvoltării, se prezintă cu manifestări clinice caracteristice care se întrunesc în criteriile esențiale, cu evoluție gravă prin afectarea treptată a mersului, regres psihoverbal și motor și exitus, care poate surveni în câțiva ani.

RS atipic este o afecțiune a neurodezvoltării la un copil care prezintă unele dintre simptomele RS clasic, dar nu îndeplinește toate criteriile de diagnosticare a acestuia, afectează mai ales fetele, fiind definite mai multe subtipuri de RS atipic, simptomele clinice pot fi mai blânde sau mai severe decât cele observate în RS clasic.

A.9. Informația epidemiologică:

RS, cauza cea mai frecventă de handicap sever la femei, a fost descris inițial în a. 1966 de către prof. Andreas Rett. RS este cea de-a doua cauză comună, după sindromul Down, de tulburări psihice severe predominant la femei. Afectează copiii de toate etniile. Face parte din bolile rare având o incidență de 1:10.000 – 15.000 de nașteri vii. Se considera că, 30-33% din cazurile de RS reprezintă variante ale acestuia.

Majoritatea, 80%, sunt forme fruste, reprezentând așa numitele variante de „conservare a vorbirii”. Se poate vorbi și de o distribuție geografică neregulată a RS, cu o prevalență mai mare în Sud-Vestul Norvegiei, în Albania și Nord - Estul Ungariei. Toate cele trei regiuni menționate au o rată mare de căsătorii prin consanguinitate.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descrierea măsurilor	Motivele	Pașii
1.1. Profilaxia C.2.3	1. Este necesar să se suspecte RS la vârstele mici (în special la fete, între 6 și 18 luni) și să se facă profilaxia complicațiilor acestei boli. 2. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Supravegherea copiilor cu risc pentru RS în conformitate cu criteriile existențe pentru RS (<i>Caseta 1, 2, 6, 7, 8</i>) Efectuarea măsurilor de prevenire (<i>Caseta 3</i>) și de tratament (<i>Caseta 19</i>) a complicațiilor RS (<i>Caseta 9, 25</i>) în caz de convulsii (<i>Caseta 19, 24</i>), tulburări respiratorii (<i>caseta 19</i>)
1.2. Diagnosticul		
1.2.1. Suspectarea diagnosticului de RS și evaluarea gradului de afectare al SNC C.2.1., C.2.2., C.2.4., C.2.4.1., C.2.4.2., C.2.4.2.1., C.2.4.2.2., C.2.4.2.3., C.2.4.2.4., C.2.4.3., C.2.4.3.1., C.2.4.3.2., C.2.4.4., C.2.4.4.1., C.4.2.6., C.4.2.6.1.	1. Anamneza este concludentă pentru RS. 2. Manifestările clinice sunt specifice RS. 3. Diagnosticul RS trebuie să se bazeze pe prezentarea clinică, în conformitate cu criteriile RS. Acest diagnostic va fi luat în considerare atunci când un copil (în special o fată) se consideră că prezintă regresie în dezvoltare. 4. RS poate fi, de asemenea, poate fi suspectat mai devreme - înainte de apariția regresiei, dacă un copil prezintă stagnare de dezvoltare și unele dintre caracteristicile comportamentale ale RS, cum ar fi stereotipii, pasivitatea și retragerea socială.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (<i>Caseta 4</i>) Caracteristicile clinice ale RS (<i>Caseta 2</i>) Prezentarea clinică (<i>Caseta 5, 6, 7</i>) Criteriile de diagnostic (<i>Caseta 1, 6, 7, 8, 13, 14</i>) Teste de diagnostic (<i>caseta 10, 11</i>) Teste molecular-genetice (<i>Caseta 10, 12</i>) Consultația specialiștilor (<i>Caseta 10</i>) Internarea în staționar (<i>Caseta 16, 17</i>) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Consultația altor specialiști (<i>Caseta 10</i>)
1.3. Măsuri terapeutice		
1.3.1. Tratamentul nemidecamentos la domiciliu C.2.4.8., C.2.4.11.	1. Formele ușoare ale RS, fără boli concomitente pot fi tratate cu succes la domiciliu conform indicațiilor specialiștilor. 2. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Regim de protecție (de preîntâmpinat traumatismul) Consumarea fluidelor pentru menținerea unui debit urinar adecvat Regim alimentar: consum de alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergizant redus, cu limitarea condimentelor și produselor iritante, la necesitate cu includerea suplimentelor de „fibre” și laxative (<i>Caseta 19</i>)

<p>1.3.2. Tratamentul medicamentos la domiciliu <i>C.2.4.8., C.2.5.</i></p>	<p>1. Supravegherea și monitorizarea tratamentului indicat de către specialiști, recomandări pentru tratamentul de recuperare 2. Este necesar de a ține sub control convulsiile în scopul prevenirii complicațiilor din partea SNC 3. Nu sunt dovezi că tratamentul convulsiilor îmbunătățesc pronosticul bolii. 4. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.</p>	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament anticonvulsivant imediat în caz de convulsii acute sau status epileptic (<i>Caseta 19, 24</i>) • Tratament de susținere după stoparea convulsiilor (<i>Caseta 19, 24</i>) • Tratament individual, în funcție de tipul convulsiilor (<i>caseta 19</i>) • Terapie simptomatică (<i>Caseta 19</i>) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea eficacității tratamentului simptomatic (<i>Caseta 20, 21</i>)
<p>1.3.3. Supravegherea <i>C.2.4.10.</i></p>	<p>1. Se va efectua de comun în echipă cu alți specialiști 2. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.</p>	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conform indicațiilor specialiștilor implicați (<i>Caseta 19, 20, 21, 22</i>)
<p>1.3.4. Recuperarea <i>C.2.4.11.</i></p>	<p>1. Se va efectua de comun în echipă cu alți specialiști 2. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.</p>	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conform indicațiilor specialiștilor implicați (<i>Caseta 19, 22</i>)

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

Descriere	Motivele	Pașii
<p>2.1. Profilaxia <i>C.2.3</i></p>	<p>1. Este necesar să se recunoască RS la vârstele mici (în special la fete, între 6 și 18 luni) și să se facă profilaxia complicațiilor acestei boli. 2. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.</p>	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informarea medicilor de familie și a altor specialiști despre manifestările clinice, factorii de risc, măsurile profilactice și metodele de prevenire ale complicațiilor grave din partea SNC în caz de RS, convulsii alte complicații (<i>Casetele 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 22, 24, 25</i>)
<p>2. Diagnosticul</p>		

<p>2.2. Recunoașterea și confirmarea diagnosticului RS și evaluarea gradului de afectare al SNC <i>C.2.1., C.2.2., C.2.4., C.2.4.1., C.2.4.2., C.2.4.2.1., C.2.4.2.2., C.2.4.2.3., C.2.4.2.4., C.2.4.3., C.2.4.3.1., C.2.4.3.2., C.2.4.4., C.2.4.4.1., C.4.2.6., C.4.2.6.1.</i></p>	<p>1. Anamneza perinatală neafectată este concludentă pentru suspectarea RS la majoritatea pacienților. 2. Regresul în dezvoltare în jurul vârstei de 6 luni și deseori prezența sindromului convulsiv. 3. Confirmarea diagnosticului RS necesită investigații EEG, imagistice și molecular genetice. 4. Testul molecular genetic este util pentru confirmarea diagnosticului și prognosticului realist pentru copilul cu RS. 5. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (<i>Caseta 4</i>) Examenul fizic (clinic general și neurologic) (<i>Caseta 1, 2, 5, 6, 7, 8</i>) Examenul paraclinic obligatoriu (<i>Caseta 10, 11</i>) Examenul molecular-genetic (<i>Caseta 10, 12</i>) Diagnosticul diferențial (<i>Caseta 13, 14</i>) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Examenul paraclinic recomandabil (<i>Caseta 10</i>) Consultația unor specialiști (la necesitate) (<i>Caseta 10</i>)
<p>2.3. Deciderea necesității spitalizării și/sau consultul specialiștilor <i>C.2.4.6., C.2.4.6.1.,</i></p>	<p>1. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> În caz de urgență pacientul va fi spitalizat în mod urgent în SATI (<i>Caseta 17</i>). Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>Caseta 16</i>).
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul nemedicamentos la domiciliu <i>C.2.4.8., C.2.4.11.</i></p>	<p>1. Formele ușoare ale RS, fără boli concomitente pot fi tratate cu succes la domiciliu conform indicațiilor specialiștilor. 2. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Regim de protecție (de preîntâmpinat traumatismul craniocerebral și alte tipuri) Consumarea fluidelor pentru menținerea unui debit urinar adecvat Regim alimentar: consum de alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergizant redus, cu limitarea condimentelor și produselor iritante, la necesitate cu includerea suplimentelor de „fibre” și laxative (<i>Caseta 19</i>)
<p>3.2. Tratamentul medicamentos la domiciliu <i>C.2.4.8., C.2.5.</i></p>	<p>1. Administrarea, supravegherea și monitorizarea tratamentului indicat, recomandări pentru tratamentul de recuperare 2. Efectul clinic adecvat la pacienții cu RS poate fi obținut prin individualizarea tratamentului 3. Este necesar de a ține sub control convulsiile în scopul prevenirii complicațiilor din partea SNC 4. Nu sunt dovezi că tratamentul convulsiilor îmbunătățesc pronosticul bolii. 5. Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE.</p>	<p>Obligatoriu: (<i>prescrierea, monitorizarea și corecția</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratament anticonvulsivant imediat în caz de convulsii acute sau status epileptic (<i>Caseta 19, 24</i>) Tratament de susținere după stoparea convulsiilor (<i>Caseta 19</i>) Tratament individual, în funcție de tipul convulsiilor (<i>Caseta 19</i>) Terapie simptomatică: tratamentul anomaliilor de tonus și postură), terapia de ameliorare a comunicării (<i>Caseta 19</i>) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea eficacității tratamentului simptomatic (<i>Caseta 19</i>)

4. Supravegherea permanentă C.2.4.10.	Supravegherea permanentă de către medicul neuropediatru și alți specialiști în funcție de manifestările clinice prezente este indicată pacienților cu RS pentru evaluarea achizițiilor neuropsihomotorii și corecția deficiențelor copilului.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Reevaluarea periodică a criteriilor de spitalizare (în caz de necesitate a tratamentului spitalicesc); • Consultul după examinarea clinică și paraclinică (<i>Caseta 19, 20, 21, 22</i>)
--	---	---


B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere	Motivele	Pașii
1. Spitalizare C.2.4.6., C.2.4.6.1., C.2.4.7., C.2.4.12.	<ul style="list-style-type: none"> • Doar formele ușoare de RS fără complicații severe pot fi tratate cu succes la domiciliu • Vor fi spitalizate persoanele care prezintă cel puțin un criteriu de spitalizare • Persoanele care necesită spitalizare planică în secțiile de neurologie sau alte secții, pentru reevaluare • Copii cu complicații ale RS. • Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE. 	<ul style="list-style-type: none"> • Criterii de spitalizare <i>secții cu profil neuropediatric (spitale raionale și municipale)</i> (<i>Casetele 16, 17, 18, 23</i>) • Criterii de spitalizare în <i>secțiile neuropediatric, neurorecuperare (spitale republicane), alte secții: cazurile în care nu este posibilă stabilirea diagnosticului la nivel raional (municipal)</i> (<i>Casetele 16, 17, 18, 23</i>)
2. Diagnosticul 2.1 Confirmarea diagnosticului de RS 2.2 Evaluarea gradului de suferință C.2.1., C.2.2., C.2.4., C.2.4.1., C.2.4.2., C.2.4.2.1., C.2.4.2.2., C.2.4.2.3., C.2.4.2.4., C.2.4.3., C.2.4.3.1., C.2.4.3.2., C.2.4.4., C.2.4.4.1., C.2.4.5., C.4.2.6., C.4.2.6.1., C.2.4.9., C.2.6.	<ul style="list-style-type: none"> • Tactica de diagnostic al pacientului cu RS depind de tipul manifestărilor clinice și de vârsta copilului • Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>Caseta 4</i>) • Examenul fizic (<i>Caseta 1, 2, 5, 6, 7, 8</i>) • Examine de laborator și imagistice obligatoriu <i>Caseta 10, 11, 12</i>) • Diagnosticul diferențial (<i>Caseta 13, 14</i>) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Aplicarea testelor screening (<i>Caseta 10, 12</i>) • Examine de laborator și imagistice recomandabil (<i>Caseta 10</i>) • Consultația altor specialiști (la necesitate) (<i>Caseta 10</i>)
3. Tratamentul		

<p>3.1 Tratamentul nemedicamentos RS</p> <p><i>C.2.4.8., C.2.4.11.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Conduita tratamentului pacientului cu RS depinde de gradul de afectare al SNC și complicațiile bolii, de factorii de risc (vîrstă, stare socio-economică, tipul complicațiilor și bolile concomitente), aprecierea cărora în unele cazuri este posibilă numai în condiții de staționar • Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regim de protecție (de preîntîmpinat traumatismul) • Consumarea fluidelor pentru menținerea unui debit urinar adecvat • Regim alimentar: consum de alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergizant redus, cu limitarea condimentelor și produselor iritante, la necesitate cu includerea suplimentelor de „fibre” și laxative (<i>Caseta 19</i>)
<p>3.2. Tratamentul medicamentos</p>		
<p>3.2. Tratamentul medicamentos simptomatic al RS</p> <p><i>C.2.4.8., C.2.5.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul simptomatic, anticonvulsivant și de recuperare, este indica individualiza. • Tratamentul anticonvulsivant de susținere continuu sub controlul EEG • Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament anticonvulsivant imediat în caz de convulsii acute sau status epileptic (<i>Caseta 19, 24</i>) • Tratament de susținere după stoparea convulsiilor (<i>Caseta 19</i>) • Individual, în funcție de tipul de convulsii (<i>Caseta 19</i>) • Terapia simptomatică (tratamentul anomaliilor de tonus și postură), terapia de ameliorare a comunicării: ședințe logopedice, psihoterapeutice; terapia ocupațională (<i>Caseta 19, 22</i>) • Evaluarea eficacității tratamentului simptomatic și a handicapului (<i>Caseta 19</i>)
<p>4. Transferul în altă secție, la alt nivel sau externarea</p> <p><i>C.2.4.6.1., C.2.4.7., C.2.4.10., C.2.4.12.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • La pacientul cu RS fără boli concomitente, pe fondalul tratamentului adecvat survine stabilizarea clinică. • Deseori RS are o evoluție progresivă. • Externarea pacientului se recomandă după ameliorarea convulsiilor și altor manifestări clinice. • Dacă pacientul are complicații respiratorii, cardiovasculare, chirurgicale, se face transferul în secțiile specializate. • Dacă pacientul este în stare vegetativă în urma complicațiilor neurologice, se va lua decizia de îngrijiri paliative. • Nu există dovezi și niveluri de evidență conform GRADE. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor de externare (<i>Caseta 16, 21</i>) • Eliberarea extrasului din foia de observație care va conține obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat ✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat recomandări explicite pentru părinți și medici (<i>Caseta 16, 21</i>) • Agravarea stării, complicații din partea unor organe și sisteme, transfer în alte secții (<i>Caseta 17, 18, 21</i>)

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm de diagnostic: Sindromul Rett Forma Tipică [15]

- 
1. Perioadă aparent normală pre- și perinatală.
 2. Dezvoltarea timpurie "normală" în primele 5-6 (6 – 12), luni.
 3. Circumferința normală a capului la naștere, urmată de decelerare în creșterea capului.

Criterii indispensabile

1. Perioada de regresie este urmată de perioada de recuperare sau stabilizare
2. Toate criteriile principale și criteriile de excludere trebuie îndeplinite
3. Criteriile de susținere nu sunt obligatorii, dar sunt adesea observate în Rett

Criteriile principale

1. Pierderea parțială sau completă a aptitudinilor de mișcări intenționate dobândite în mâini
2. Pierderea parțială sau completă a limbajului vorbit dobândit
3. Anomaliile de mișcare: tulburări (dispraxice) sau pierderea abilităților
4. Mișcări stereotipice ale mâinilor, cum ar fi "răsucirea" / "stoarcerea", "aplauze" / "atingere", "atingerea gurii" și automatisme "de spălare" / "de frecare", etc.

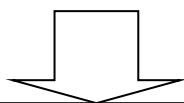
Criteriile de excludere

1. Suferințe cerebrale secundare traumatismului (peri- și postnatal), boli neurometabolice, infecții severe care au cauzat probleme neurologice
2. Dezvoltarea psihomotorie anormală în primele 6 luni de viață

Criteriile suportive

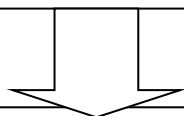
1. Tulburări de respirație la trezire
2. Bruxism la trezire
3. Patterne de somn defect
4. Tonus muscular anormal
5. Tulburări vazomotorii periferice
6. Scolioză / cifoză
7. Deficiență de creștere
8. Mâini și picioare mici
9. Mișcări neplăcute de râs / țipăt
10. Diminuarea răspunsului la durere
11. Comunicare intensă cu ochii – "orientarea ochilor"

C.1.2. Algoritm de diagnostic: Sindromul Rett Forme Atipice [15]



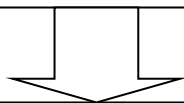
Criterii indispensabile pentru RS tipic

1. O perioadă de regresie urmată de recuperare și stabilizare
2. Cel puțin 2 din cele 4 criterii principale
3. 5 din cele 11 criterii de susținere



Criteriile principale

1. Pierderea parțială sau completă a aptitudinilor de mișcări intenționate dobândite în mâini
2. Pierderea parțială sau completă a limbajului vorbit dobândit
3. Anomaliile de mișcare: tulburări (dispraxice) sau pierderea abilităților
4. Mișcări stereotipice ale mâinilor, cum ar fi "răsucirea" / "stoarcerea", "aplauze" / "atingere", "atingerea gurii" și automatisme "de spălare" / "de frecare", etc.



Criteriile suportive

1. Tulburări de respirație la trezire
2. Bruxism la trezire
3. Patterne de somn defect
4. Tonus muscular anormal
5. Tulburări vazomotorii periferice
6. Scolioză / cifoză
7. Deficiență de creștere
8. Mâini și picioare mici
9. Mișcări neplăcute de râs / țipăt
10. Diminuarea răspunsului la durere
11. Comunicare intensă cu ochii – "orientarea ochilor"

C.1.3. Algoritm de conduită: Variante specifice ale Sindromului Rett Atipic [23]

***Trebuie respectate criteriile pentru Sindromul Rett Atipic**

***Evaluati prezența caracteristicilor clinice care definesc forma variantelor**

I. Varianta cu conservarea limbajului (varianta Zappella)

Caracteristici clinice

- Regresie la 1-3 ani, fază platou prelungită
- Reducerea mai ușoară a mișcărilor mâinii
 - O utilizare mai bună a mâinii cu reținere în mișcări
- Recuperarea limbajului după regresie
 - Vârsta medie de recuperare este de 5 ani
 - Cuvinte sau fraze singulare
- Tulburare intelectuală mai slabă (IQ de până la 50)
- Comportamente autistice comune
- Frecvent reducerea caracteristicilor de RS tipic
 - Rar epilepsie
 - Rar disfuncție autonomă
 - Scolioza și cifoza mai slabă
 - Circumferința obișnuită a capului
 - Înălțimea și greutatea normală în cele mai multe cazuri

Genetica moleculară

- Mutații în gena MECP2 au fost găsite în majoritatea cazurilor

II. Varianta infantilă cu accese convulsive precoce (varianta Hanefeld)

Caracteristici clinice

- Apariția precoce a convulsiilor
 - Înainte de 5 luni de viață
 - Spasme epileptice
 - Epilepsie mioclonică refractară
 - Convulsii înaintea regresiei neuropsihice
- Frecvența scăzută a caracteristicilor tipice ale RS tipic

Genetica moleculară

- Mutații în gena MECP2 au fost rar găsite
- Analiza mutațiilor în CDKL5 ar trebui efectuată

II. Varianta congenitală (variante Rolando)

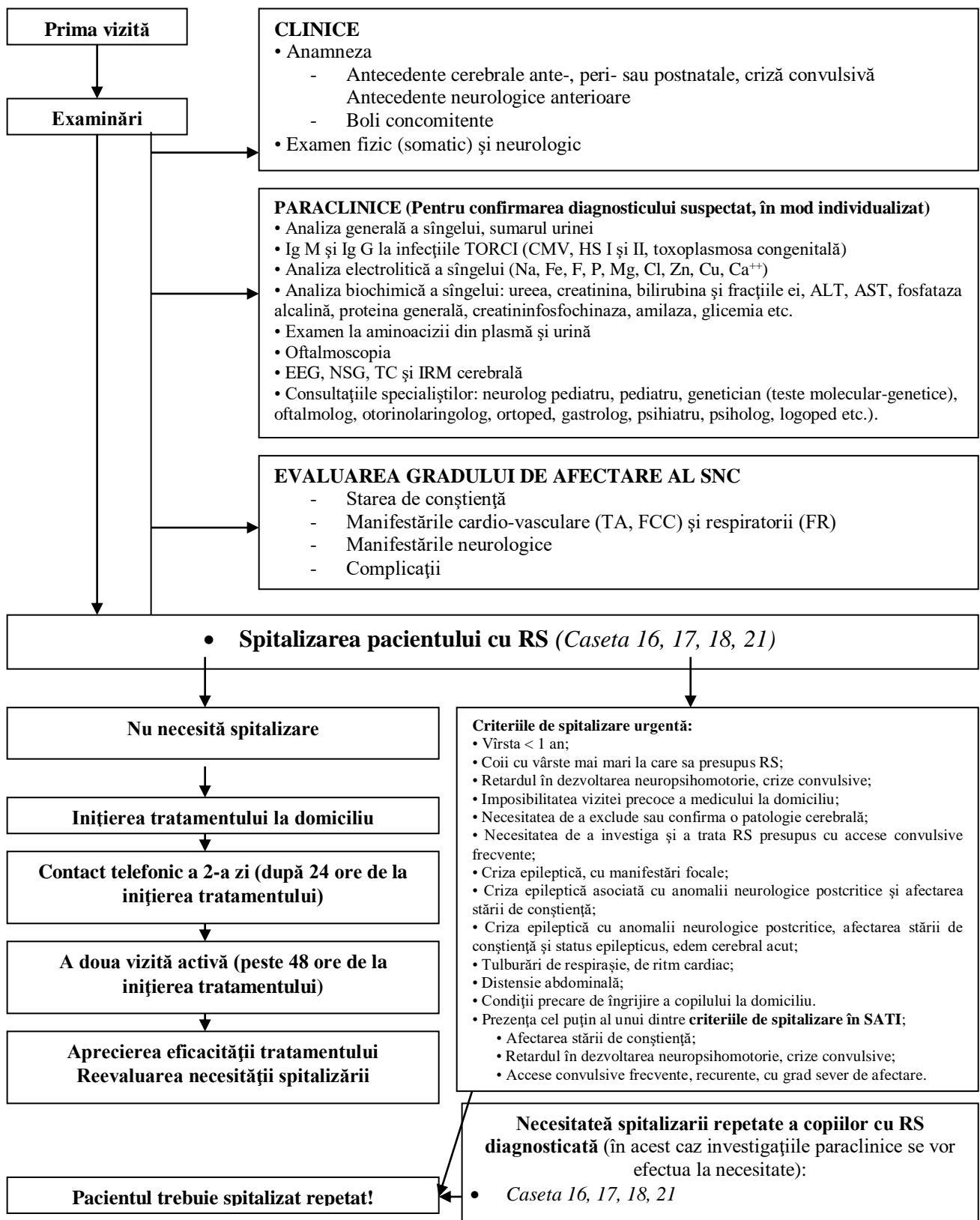
Caracteristici clinice

- Dezvoltare anormală inițial prezentă
 - Întârziere psihomotorie severă
 - Incapacitatea de a merge
- Microcefalie postnatală severă înainte de 4 luni
- Regresie în primele 5 luni
- Lipsa unei priviri intense în ochi tipice RS
- Sunt prezente abnormalități autonome tipice RS
 - Mâini și picioare mici și reci
 - Tulburări vasomotorii periferice
 - Anormalități de respirație la trezire
- Anomalii specifice ale mișcării
 - Stereotipuri în limbă
 - Mișcări sacadate ale membrelor

Genetica moleculară

- Mutațiile din MECP2 au fost găsite rar
- Analiza mutațiilor în gena FOXP1 ar trebui efectuată

C.1.4. Algoritmul de intervenții la pacientul cu Sindromul Rett



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea clinică a Sindromului Rett

Caseta 1.	
C.2.1. Clasificarea clinică a RS (criterii de diagnostic RS)	
Forme clinice:	Luați în considerare diagnosticul atunci când:
I. Forma clasică (tipică)	<ul style="list-style-type: none"> - A fost observată decelerarea postnatală a creșterii capului - Obligatoriu pentru RS tipic sau clasic: <ul style="list-style-type: none"> a) O perioadă de regresie urmată de recuperare sau stabilizare;* b) Toate criteriile principale și toate criteriile de excludere (Caseta 2, 6); c) Nu sunt necesare criteriile de susținere, deși sunt adesea prezente în RS tipic. (Caseta 2, 6)
II. Forma atipică	Necesare: <ul style="list-style-type: none"> - O perioadă de regresie urmată de recuperare sau stabilizare;* - Cel puțin 2 din cele 4 criterii principale; - 5 din cele 11 criterii de susținere. (Caseta 2, 6)

Notă: * Deoarece mutațiile MECP2 sunt identificate la unii indivizi înainte ca să existe oricare dovezi clare de regresie, diagnosticul de "RS posibil" ar trebui să fie conferit indivizilor cu vârsta sub 3 ani care nu și-au pierdut abilitățile, dar au caracteristici clinice sugestive pentru RS. Acești indivizi ar trebui reevaluați la fiecare 6-12 luni pentru a evidenția regresia. Dacă se manifestă regresia, diagnosticul ar trebui apoi să fie modificat – "RS definit". Cu toate acestea, dacă copilul nu prezintă nici o dovadă de regresie timp de 5 ani, diagnosticul de RS ar trebui pus la îndoială.

Caseta 2.	
C 2.2. Caracteristica clinică în funcție de tipul Sindromului Rett	
Tipul RS	Caracteristica clinică
I. Forma clasică (tipică)	<ul style="list-style-type: none"> - dezvoltare normală până la 5-6 luni - urmează o perioadă de pierdere a neurodezvoltării, prezența criteriilor necesare, criteriilor de susținere și criteriilor de excludere (Caseta 1, 6)
II. Forme atipice	
1. Varianta congenitală (varianta Rolando)	<ul style="list-style-type: none"> - cea mai severă formă a RS atipic - debut în primele trei luni de viață - apare devreme fără o perioadă normală de dezvoltare - implică hipotonia congenitală și spasmele infantile - este cauzată de mutații în gena FOXP1 (14q11-q13) - diagnosticul este dificil de suspectat
2. Varianta infantilă cu acces convulsive precoce (varianta Hanefeld)	<ul style="list-style-type: none"> - 10% din cazurile RS - evoluția cu o dezvoltare normală este limitată - debut cu convulsii din primele luni de viață - dezvoltarea ulterioară a manifestărilor RS: (1) probleme de dezvoltare, (2) pierderea abilităților lingvistice, (3) mișcări repetate de mână sau spălare manuală - este cauzată deseori de mutații în gena CDKL5 legată de X (Xp22)
3. Forma cu regresie tardivă în copilărie	<ul style="list-style-type: none"> - circumferință normală a capului - regresie progresivă a limbajului și a abilităților motorii - apare mai târziu în copilărie
4. Forma frustă (varianta Gillberg)	<ul style="list-style-type: none"> - este mai blândă - regresul apare în copilăria tardivă

	<ul style="list-style-type: none"> - manifestări clinice atenuate - înregistrează regres mai puțin sever - utilizarea mâinilor rămâne posibilă - retardare mentală mai ușoară - fără crize convulsive - se dezvoltă mai treptat - evoluție mai lentă
III. Varianta cu conservarea vorbirii (varianta Zappella)	<ul style="list-style-type: none"> - această formă este foarte limitată și discutabilă - diferă de alte forme - pacienții de obicei nu prezintă eșec de creștere - folosesc mâinile - prezintă activități stereotipice de spălare a mâinilor - recuperează de obicei un anumit grad de vorbire - este cauzată, cel puțin în unele cazuri, de mutații ale genei MECP2 (Xq28)

C 2.3. Profilaxia Sindromului Rett

Casetă 3.	
C 2.3. Profilaxia RS	
C.2.3.1. Factorii de risc	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prezența în familie a unui copil cu RS (riscul de recurență este foarte mare). 2. Prezența unei mutații cunoscute la copilul afectat de RS, poate crește riscul îmbolnăvirilor altor copii.
C.2.3.2. Screening-ul	<ol style="list-style-type: none"> 1. Referirea la consilierea genetică este recomandată la începutul unei sarcini atunci când familia poate avea întrebări sau dacă părinții doresc să ia în considerare testarea. 2. Diagnosticul prenatal pentru precizarea purtării unei mutații patogene caracteristice RS* 2. Testarea oricăror sarcini ulterioare, dacă este cunoscută mutația copilului afectat. ** 3. Testarea părinților înainte de următoarea sarcină (dacă mutația este cunoscută) pentru a rafina informațiile furnizate cu privire la riscul reapariției RS. *** 4. Testare prenatală la o altă tulburare genetică (de exemplu, sindromul Down). ****

Notă: * În marea majoritate a cazurilor, RS poate fi cauzat de o nouă mutație sporadică în spermă (mai des) sau în ovul (riscul de recurență în acest caz este mai mic). În cazul în care părinții solicită diagnosticul prenatal, acesta poate fi efectuat fie prin prelevarea de probe Chorionic Villus Sampling, sau prin amniocenteză. Ambele tehnici poartă o mică șansă de a provoca un avort spontan. Diagnosticul prenatal va fi efectuat, de obicei, cu intenția de a pune capăt unei sarcini în care fătul poartă mutația familiei MECP2. Decizia de a căuta diagnosticul prenatal se poate face în cazul în care copilul următor ar fi afectat, și în mod evident acest lucru este foarte personal, deoarece fiecare familie ar trebui să fie sprijinită în orice intenție.

** Pentru părinții unui copil cu RS, decizia de a-și extinde familia este una importantă, deoarece părinții merită să primească toate informațiile și sprijinul pe care le pot oferi specialiștii.

*** (1) În rare cazuri, se va dovedi că mama poartă pe unul din cele două cromozome X aceeași mutație MECP2 ca cea găsită la fiica ei. Riscul ca un alt copil să fie afectat este de aproximativ 50% (o șansă de 50% a unui băiat care suferă de o encefalopatie severă în copilărie, o șansă de aproape 50% a unei fiice care dezvoltă RS). Mama poate scăpa de efectele negative ale mutației prin inactivarea cromozomului X care transportă mutația în majoritatea sau în toate celulele ei.

(2) Foarte rar, fie mama (mutație pe unul dintre cei doi cromozomi X), fie tatăl (mutație pe cromozomul X) sunt purtători ai mutației MECP2, în unele, dar nu în toate celulele lor, dar există și cei la care mutația nu poate fi găsită (adică normală). Riscul ca un copil să fie afectat va fi de până la 50%, dar adesea mai puțin, dacă mutația nu se găsește în oricare dintre părinți.

(3) Dacă nu există nici un semn al mutației în probele de sânge de la unul dintre părinți, atunci riscul unui alt copil care poate fi afectat este de sub 1%, sau mai puțin. O recidivă ar apărea doar dacă un părinte a fost mozaic pentru mutație, dar cu mozaicismul limitat la linia germinativă, astfel încât un număr de spermatozoizi să poarte aceeași mutație, dar nu celulele sanguine. Același lucru se poate întâmpla și cu ovocitele mamei, dar probabil mai puțin frecvent.

**** Deși riscul de reparație a RS poate fi scăzut, riscul și impactul asupra familiei de a avea un al doilea copil cu altă tulburare genetică (de exemplu, sindromul Down) trebuie, de asemenea, să fie luat în calcul atunci când se decide dacă trebuie efectuată o testare prenatală.

C.2.4. Conduita pacientului cu Sindrom Rett

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 4.
C 2.4.1. Anamneza RS
<ul style="list-style-type: none"> • Starea de sănătate a părinților până la conceperea fătului. • Evoluția sarcinii în diferite etape. • Acțiunea factorilor nocivi în timpul sarcinii (exogeni sau endogeni). Din partea mamei: diabet zaharat, hipertensiune arterială, toxemie gravidică, boli pulmonare cronice, anemie, dezlipirea prematură a placentei, hematomul retroplacentar, disgravidia precoce, hemoragia maternă sau proteinuria tardivă în graviditate, hipertiroidismul matern, retardul mental, convulsiile, infecțiile în timpul gravidității, folosirea medicamentelor în timpul sarcinii, etc. • Evoluția travaliului: tipul prezentării nou-născutului în momentul nașterii; termenul la care sa produs nașterea; naștere prematură, greutate mică la naștere; scorul APGAR în primele minute după naștere, prezența hipoxiei; probleme vasculare sau respiratorii în timpul nașterii, maladii congenitale de cord, anemii hemolitice prin izoimunizare; niveluri crescute de bilirubină în lichidul amniotic, etc. • Malformații ale sistemului nervos (microcefalia). • Convulsiile nou-născutului. • Caracteristicile antropometrice, greutatea la naștere și perimetrul cranian. • Neurodezvoltarea și dezvoltarea fizică în prima lună de viață. • Neurodezvoltarea și dezvoltarea fizică până la adresarea la specialist. Rata de creștere a perimetrului cranian. Tempoul dezvoltării fizice și neuropsihice. • Tempoul dezvoltării fizice și neuropsihice. Realizarea aptitudinilor motorii, neuropsihice, de vorbire și limbaj, de comunicare, pe etape de vîrstă (cînd a început: să țină capul, să șadă, să meargă, să spună primele silabe, primele cuvinte). Dacă zîmbește, "ce-l face pe copil să zâmbească sau să rîdă"? Îndeplinește comenzile? Realizează contactul vizual? Aude? Etc. • Boli ale copilului în primii 3-5 ani de viață (meningita purulentă, traumatisme craniocerebrale, ocluzia arterelor sau venelor cerebrale, intoxicații), etc. • Debutul bolii, dinamica regresiei neuropsihice și motorii. Dinamica creșterii perimetrului cranian, tipul mișcărilor în membrele superioare, prezența stereotipiilor. • Simptome ale bolii: decelare în creșterea repimetrului cranian, deficit psihoverbal sau motor, crize convulsive. • Debutul și durata crizelor convulsive. Descrierea crizei convulsive (tip, localizare, asociată sau nu cu pierderea conștienței). Recurența crizelor. <ul style="list-style-type: none"> • Tulburări respiratorii, de ritm cardiac, bruxism, tulburări de somn, deformări osoase, scolioză, constipații, etc.

C.2.4.2. Examenul fizic

Caseta 5.
C 2.4.2. Examenul fizic RS
<ul style="list-style-type: none"> • Examenul fizic complet (<i>Caseta 6, 7, 8, 9</i>): ✓ Observația (tipul privirii, mișcările, dezvoltarea fizică, scolioză, etc.); ✓ Culoarea tegumentelor;

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Respirația (ritmul, forța, epizoade de apnee, hiperventilație, pneumonie); ✓ Funcția cardiacă (frecvența, epizoade de aritmie, tensiunea arterială, etc.); ✓ Tractul gastro-intestinal (dificultăți de masticație, salivare, aerofagie, balonare, reflux gastro-esofagian, constipații, distensie abdominală, etc); ✓ Bruxism (când are loc? frecvent la trezire?). • Examenul neurologic (<i>Caseta 6, 7, 8, 9</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Starea de conștiință; ✓ Tipul comportamentului; ✓ Rata de creștere a perimetrului cranian; ✓ Mișcarea ochilor, privirea; ✓ Nervii cranieni (simptome); ✓ Starea tonusului muscular (anomalii de tonus); ✓ Prehensiunea (poate fi întârziată sau anormală); ✓ Prezența sinchinezilor manuale; ✓ Starea reflexelor osteotendinoase; ✓ Întârzierea sau lipsa realizării mișcărilor; ✓ Prezența apraxiei limb-kinetice, ideomotorii, ideationale, verbale); ✓ Tulburări de echilibru, posturi distonice, sindrom piramidal; ✓ Prezența tulburărilor cognitive, retard mental, deficitelor senzoriale (tulburări de vedere și de auz), tulburărilor de comunicare și de vorbire; ✓ Prezența sindromului epileptic și a convulsiilor recurente; ✓ Disfuncție autonomă, dereglări de circulație periferică, mâini și picioare reci.
<ul style="list-style-type: none"> • În I-a etapă evaluarea va determina (<i>Caseta 6, 7, 8, 9</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Întârzierea dezvoltării motorii brute. ✓ Pierderea contactului vizual. ✓ Creșterea decelerației, așa cum reiese din diagramele greutatei, înălțimii și circumferinței capului. ✓ Hipotonia cu mișcări manuale specifice: de spălare, de stoarcere, de frecare, etc.
<ul style="list-style-type: none"> • La etapa a II-a evaluarea va determina (<i>Caseta 6, 7, 8, 9</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Comportamente asemănătoare cu cele ale autismului - în special, o interacțiune socială proastă, o comunicare slabă. ✓ Pierderea limbajului. ✓ Mișcări anormale, stereotipizate ale mâinilor vor fi evidente. ✓ Episoade de hiperventilație sau respirație afectată pot fi observate. ✓ Pot fi observate epizoade de conservare și convulsii.
<ul style="list-style-type: none"> • La etapa a III-a evaluarea va determina (<i>Caseta 6, 7, 8, 9</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bruxism (măcinarea dinților). ✓ Mișcări involuntare ale limbii. ✓ Scădere în greutate. ✓ Scolioză.
<ul style="list-style-type: none"> • La etapa a IV-a evaluarea va determina (<i>Caseta 6, 7, 8, 9</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Distonie. ✓ Rigiditate. ✓ Tetrapareze. ✓ Pierderea mușchilor. ✓ Scolioză / cifoscolioză. ✓ Restricție de creștere. ✓ Respirație anormală.

C.2.4.2.1. Criterii de susținere a diagnosticului

Casetă 6.	
Criterii de susținere a diagnosticului RS	
Criterii	Particularități
<p>A. Criterii principale:</p> <p><i>Notă: *Important:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Perioadă aparent normală pre- și perinatală. 2. Dezvoltarea timpurie "normală" în primele 5-6 luni. 3. Circumferința normală a capului la naștere, urmată de decelerare în creșterea capului. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pierderea parțială sau completă a funcției principale a mâinilor, a aptitudinilor dobândite în mișcările intenționate ale mâinilor (de la 6 luni până la 2½ ani), pierderea utilizării intenționate a mâinilor – prehensiunea (de la 4 ani), mâna devine nefuncțională.* 2. Pierderea parțială sau complete a abilităților oromotorii și de comunicare, regresia parțială sau completă a limbajului vorbit, și deprecierea aptitudinilor cognitive.** 3. Afectarea loomoției, "dispraxia" sau "apraxia" mișcărilor / trunchiului sau absența abilităților. 4. Aspectul mișcărilor stereotipe caracteristice ale mâinilor, cum ar fi, automatizme "de spălare" / "de frecare" a mâinilor, "de mușcare" a mâinilor, "de strângere" / "de stoarcere" a mâinilor, "aplauze" / "atingere".
<p>B. Criterii de excludere pentru RS tipic:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dovadă a apariției prenatale a retardării creșterii sau a microcefaliei. 2. Leziuni cerebrale secundare traumatismelor (peri- sau postnatale) sau unei infecții severe care cauzează probleme neurologice.*** 3. Dezvoltare psihomotorie anormală în primele 6 luni de viață.# 4. Organomegalie sau alte dovezi ale tulburărilor de stocare. 5. Retinopatia sau atrofia optică. 6. Existența unei tulburări neurometabolice sau a altor tulburări neurodegenerative identificabile.
<p>C. Criterii de susținere pentru RS atipic:##</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tulburări de respirație la trezire. 2. Bruxism la trezire. 3. Patterne de somn afectat. 4. Tonus muscular anormal. 5. Tulburări vasomotorii periferice. 6. Scolioza / cifoza. 7. Deficiență de creștere. 8. Mâini și picioare mici și reci. 9. Râs / strigăte neadecvate. 10. Răspuns diminuat la durere. 11. Comunicare intensă cu ochii - "orientarea ochilor".

*Notă: *** Pierderea limbajului vorbit se bazează pe determinarea gradului de pierdere în limbajul vorbit dobândit. Astfel, o persoană care a învățat să lalalizeze, apoi pierde această abilitate este considerată a avea o pierdere a limbajului dobândit.

***** Ar trebui să existe dovezi clare (examen neurologic sau oftalmologic și IRM / CT) că afectarea presupusă a dus direct la disfuncție neurologică.

Abilitățile anormale sunt determinate de neîndeplinirea unor repere normale (dobândirea controlului capului, înghițirea, zâmbetul social în curs de dezvoltare). Hipotonia generalizată ușoară sau alte modificări subtile ale dezvoltării în primele șase luni de viață sunt frecvente în RS și nu constituie un criteriu de excludere.

Dacă un individ a avut sau a avut vreodată o caracteristică clinică enumerată, acesta este considerat drept criteriu de susținere. Multe dintre aceste simptome sunt dependente de vârstă, deaceia se manifestă și devin mai manifeste la anumite vârste. Prin urmare, diagnosticul de RS atipic poate fi mai ușor pentru persoanele mai în vârstă decât pentru cele mai tineri. În cazul unei persoane mai tinere (sub 5 ani) care are o perioadă de regresie și ≥ 2 criterii principale, dar care nu îndeplinește cerințele criteriilor de susținere 5/11, se poate stabili diagnosticul de "RS probabil atipic". Persoanele care intră în această categorie trebuie reevaluate pe măsură ce cresc, iar diagnosticul este revizuit în consecință.

C.2.4.2.2. Examinări clinice (Stadiile RS)

Caseta 7.

C 2.4.4. Stadiile RS (forma clasică)	
Fazele RS	Manifestări clinice
<p>Stadiul I (Faza cu debut precoce sau Stagnarea precoce a dezvoltării)</p> <p>(1) Dezvoltare aparent normală până la 5 luni (6 – 12 luni), perimetrul cranian normal la naștere;</p> <p>Debut: între 6 și 30 de luni (adesea între 6 și 18 luni), dezvoltarea se oprește parțial sau complet în jurul vârstei de 6 luni)</p>	<p>- Între 6 și 30 de luni (adesea între 6 și 18 luni) se observă o încetinire în dezvoltare: pierderea abilităților pe care copilul le-a învățat anterior "regresie de dezvoltare", încetinirea creșterii perimetrului cranian și o pierdere a achizițiilor în utilizarea mâinilor (nu mai folosesc mâinile în mod intenționat), ștanțarea manuală caracteristică (sindromul se află într-un ritm atât de subtil încât părinții și furnizorii de servicii medicale nu observă la început simptomele clinice);</p> <p>- Încetinirea creșterii perimetrului cranian (acest indicator este greu de observat, se instalează după primele 2-4 luni de viață și după o perioadă de dezvoltare normală);</p> <p>- Concomitent se observă și deficit în comunicare, în interacțiunea socială, afectare severă a limbajului receptiv și expresiv, cu pierderea achizițiilor deja obținute (devin mai puțin interesați de joc, își pierd capacitatea de a vorbi și pot deveni iritabili, dezinteresați). Majoritatea copiilor nu vor învăța niciodată să vorbească, cei care de obicei au numai câteva cuvinte și nu pot vorbi în propoziții complete.</p> <p>- Prezintă foarte timpuriu și alte probleme cu dezvoltare: (1) hipotonie și modificări în coordonarea motorie a trunchiului; (2) uneori probleme cu mișcările corpului de la naștere până la vârsta de 6 luni, (3) mișcări stereotipice (pot să înceapă să-și miște mâinile într-un mod repetitiv, apar ulterior mișcări stereotipe ale mâinilor, care sugerează gestul de spălare a mâinilor, fapt care se observă după ce s-a pierdut funcția de prehensiune a acestora);</p> <p>- EEG normală (ori încetinire și aplatizare ușoară a traseului)</p> <p>- Durata: săptămîni, luni</p>
<p>Stadiul II (Faza de regresie rapidă în dezvoltare)</p> <p>Tipic între 1-4 ani</p>	<p>- Manifestările pot fi acute (apar brusc, într-o zi când lucrurile s-au schimbat) sau insidioase, uneori se asemănă cu cele dintr-o boală neurodegenerativă;</p> <p>- Reducerea timpurie a creșterii poate fi observată prin scăderea circumferinței capului din curba de creștere;</p> <p>- Copilul își pierde rapid abilitățile dobândite (există comportamente asemănătoare autismului cu pierderi de comunicare verbală și de altă natură, utilizare manuală și interacțiune socială):</p> <p>(1) Pierderea abilităților de mînuire a membrilor atunci când copilul este treaz, cu mâinile de obicei ținute înăuntru spre linia mediană (mișcările intenționate și mișcările mâinilor sunt, de obicei, primele abilități pierdute);</p> <p>(2) Dezvoltarea stereotipiilor: pot apărea mușcări de mână, aplatizare, spălare manuală sau mișcări de la mână spre gură, strângerea sau stoarcerea, spălarea mâinilor și baterea sau lovirea;</p>

	<p>(3) Pierderea abilităților de comunicare, pierderea limbajului expresiv și tulburările de comunicare sunt complexe;</p> <p>(4) Apare discontact psihic: iritabilitate, insomnie, comportament autoabuziv;</p> <p>(5) Restrângerea relațiilor sociale de tip autist;</p> <p>(6) Tulburări de atenție, de auz și de afectivitate (pot fi considerate ca fiind tulburări specifice din Autismului infantil);</p> <p>(7) Somnul este adesea întrerupt. Este posibil să apară dificultăți în somn sau trezirea frecventă în mijlocul nopții.</p> <p>(8) Apariția deficitului mental;</p> <p>(9) Se poate observa un strabism intermitent;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotrofie staturo-ponderală cauzată de malabsorbție sau de inapetență; - Apar tulburări din partea sistemului autonom (schimbări vasculare secundare pe termen lung cu modificări de circulație în membre); - Manifestări paroxistice, convulsive (focale) sau neconvulsive la 30-50% din subiecți; - Pot exista episoade de hiperventilație sau reținere a respirației; - EEG: încetinire, tulburări ale paternelor de somn; <p>- Durata săptămâni - 1 an.</p>
<p>Stadiul III* (Faza de platou sau perioada pseudostaționară)</p> <p>De obicei, la vârstă de 2-10 ani.</p> <p>Notă: *În acest stadiu se poate observa o stagnare sau chiar o aparentă ameliorare a simptomatologiei, copilul putând redobândi deprinderi minime (executarea unor comenzi simple, jocul interactiv). Mulți oameni cu RS își petrec cea mai mare parte a vieții în această etapă.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Regresia copilului încetinește; - Este posibil să existe o îmbunătățire a comportamentului, a utilizării mâinilor și a abilităților de comunicare; - Alte probleme pot părea că diminuează sau chiar se pot îmbunătăți anumite zone și abilități; - Contactul cu ochii revine și comunicarea non-verbală poate fi exploatată; - Există insuficiență intelectuală persistentă cu mișcări stereotipice; - Se poate produce rigiditate generalizată, bruxism și mișcări ale limbii; - Poate fi prezentă disfuncția motorică sau dystonia; - Copiii pot să mănânce bine, dar să-și piardă greutatea și sunt foarte slabi în comparație cu diagramele centile. - Hrănirea poate începe să prezinte dificultăți din cauza disfuncției orale a motorului. <p>Sunt comune:</p> <ul style="list-style-type: none"> - convulsiile, - problemele de mișcare: ataxie, hiperreflexie și rigiditate, - pierderea comunicării, - anomaliiile respiratorii persistă la 75% dintre copii, cu aspect de joc stereotip cu propria respirație, „joc” care apare în stare de veghe și dispare în somn, - hiperventilație la trezire care urmează apneea în somn, - bruxism, - mișcările stereotipe, „de spălare a mâinilor”, „de frecare a lor”, „de mușcare a mâinilor”, sunt patognomonice, ca și pierderea funcției principale a mâinilor, prehensiunea, - pierderea greutateii, constipație severă,

	<ul style="list-style-type: none"> - scolioză; - EEG: activitate epileptoidă; - Durata: ani și decade.
<p>Stadiul IV (Faza de detereorare motorie tardivă)</p> <p>De obicei, are loc după vârsta de 10 ani.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Boala atinge un nivel care se poate menține mult timp; - Abilitățile cognitive, de comunicare și manuale rămân de obicei stabile; - Există disfuncții motorii generalizate, cum ar fi distonia, hipertonia și Parkinsonismul; - Pot să înceteze plimbarea; - Persoanele pot deveni rigide sau pot pierde tonusul muscular, unii copii se prezintă imobili; - Mișcările stereotipice ale mâinilor pot fi mai puțin frecvente; - La majoritatea pacienților, convulsiile și tulburările respiratorii fie dispar, fie se ameliorează SAU apare dependența totală de scaunul cu roțile; - Creșterea hipotoniei (difuză) musculare; - Se agravează scolioza (uneori, devine suficient de severă necesitând intervenție chirurgicală); - Se menține detereorarea cognitivă; - Retardul creșterii; - Extremități reci datorate stazei venoase; - Constipații severe. - Durata: Decade. - Vârsta de deces este variabilă (boala poate avea durată între 2 și 10-15 ani). - Sub 15 ani decesul survine de obicei în somn, o cauză posibilă fiind anomalii de conducere cardiace.

Caseta 8.

C.2.4.2.3. Criterii de diagnostic al RS conform clasificării ICD 10 (F84.2)

Item	Manifestări clinice
A. Următorii itemi:	<ul style="list-style-type: none"> (1) Dezvoltare aparent normală până la 5 luni, perimetrul cranian normal la naștere; (2) Între 5 luni și 4 ani se observă o încetinire a creșterii perimetrului cranian și o pierdere a achizițiilor în utilizarea mâinilor între 5 și 30 de luni; concomitent se observă și deficit în comunicare, în interacțiunea socială și, de asemenea, în coordonarea motorie a trunchiului; (3) Afectare severă a limbajului receptiv și expresiv, cu pierderea achizițiilor deja făcute; (4) Apar ulterior mișcări stereotipe ale mâinilor, care sugerează gestul de spălare a mâinilor, fapt care se observă după ce s-a pierdut funcția de prehensiune a acestora.

Caseta 9.

C.2.4.2.4. Suferința organelor și sistemelor în RS

Sisteme implicate	Particularități clinice
A. Sistemul nervos autonom:	<ul style="list-style-type: none"> 1. Disfuncție autonomă 2. Diferite neregularități de respirație 3. Picioare mici de culoare albastră

	<p>4. Circulație periferică perturbată la 71% și nici o relație cu un tip specific de mutație</p> <p>5. Modele de somn afectate</p> <p>6. Agitație și stres</p>
B. Inima:	<p>1. Frecvență cardiacă mai mare în perioada de odihnă</p> <p>2. Intervale QT prelungite</p> <p>3. Dezechilibru electrolic</p> <p>4. Aritmie cardiacă</p> <p>5. Diminuare a variabilității frecvenței cardiace</p> <p>6. Reducere a funcției miocardice preclinice și subclinice</p>
C. Tensiunea arterială:	<p>1. Tendința de a fi mai mică decât la persoanele sănătoase de aceeași vârstă</p>
D. Respirația:	<p>1. Neregulată (ritmul respirației anormal la trezire, este în întregime în afara controlului individului)</p> <p>2. Dură, forțată, apnee centrală (pot duce la hipoxie severă)</p> <p>3. Slabă</p> <p>4. Apneuzică (predomină adesea la tineri)</p> <p>5. Episoade de apnee în perioadele de veghe</p> <p>6. Hiperventilație intermitentă</p> <p>7. Pneumonie de aspirație</p>
E. Tractul gastro-intestinal:	<p>1. Constipații</p> <p>2. Balonare</p> <p>3. Aerofagia (înghițirea prin aer poate fi semnificativă și poate interfera cu mâncarea și efortul respirator complet)</p> <p>3. Reflux gastro-esofagian</p> <p>4. Salivare</p> <p>5. Dificultăți de masticare</p> <p>6. Distensie abdominală (se poate datora aerofagiei, care însoțește în mod obișnuit respirația anormală)</p>
<p>F. Convulsii epileptice (85-50%) / non-epileptice:</p> <p><i>Notă: *Când băieții sunt afectați, crizele epileptice aproape întotdeauna încep în primele câteva săptămâni sau luni de viață și, de obicei, sunt extrem de dificil de tratat.</i></p>	<p>1. Convulsiile sunt frecvente în copilărie, devin, o problemă mai mică în adolescență și în viața timpurie a adulților, dar numai ocazional convulsiile se vor opri complet.</p> <p>2. Epilepsia apare după vârsta de 2 ani, dar poate începe în primul an de viață. Convulsiile pot fi de diferite tipuri, inclusive:</p> <ul style="list-style-type: none"> - convulsii generalizate (tonic-clonice), - absențe, - mioclonice - tonice - focale - polimorfe - Spasme epileptice (în special în primul an de viață la fete și băieți* cu mutația genetică CDKL5) - Subtile (sunt frecvente) - Status epileptic
G. Bruxismul:	<p>1. Este banal la copil, poate fi la trezire, rareori în cursul somnului</p> <p>2. Survine în cursul stării de veghe, realizând un zgomot dezagreabil.</p> <p>3. Măturarea dinților poate fi sever afectată.</p>
H. Tulburări de somn:	<p>1. Stări de veghe nocturne repetate, treziri nocturne</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Episoade de țipete, hohote de râs foarte evocatoare 3. Creșterea perioadei de somn ziua, adormire târzie noaptea 4. agitație
I. Tulburări motorii:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inițial hipotonie, apoi rigiditate 2. Apraxia (rezultă din disfuncția emisferelor cerebrale ale creierului, în special a lobului parietal), include: <ol style="list-style-type: none"> a) apraxia limb-kinetică (incapacitatea de a face mișcări fine și precise cu un braț sau picior); b) apraxia ideomotorie (incapacitatea de a face o mișcare adecvată ca răspuns la o comandă verbală); c) apraxia ideatională sau ideară (incapacitatea de a coordona activitățile cu mișcări multiple, secvențiale, cum ar fi îmbrăcarea, mâncarea și scăldatul); d) apraxia verbală (dificultate în coordonarea mișcărilor gurii și ale discursului); e) apraxia constructivă (incapacitatea de a copia, desena sau construi figuri simple); f) apraxia oculomotorie (dificultate în mișcarea ochilor la comandă); g) apraxia însoțită de o tulburare de limbaj – afazie. 3. Ataxia trunchiului 4. Tulburări de echilibru 5. Abducția picioarelor 6. Baza largă de susținere 7. Posturi distonice ale extremităților 8. Sindromul pyramidal 9. Sindromul parkinsonian 10. Dificultăți de mers pe jos, incapacitatea de a merge
J. Praxii buco-faciale:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificultăți de masticatie și înghițire 2. Hipersialoree 3. Privirea este strălucitoare, intensă
K. Scolioză (64%):	<ol style="list-style-type: none"> 1. Copii și adolescenți vor avea nevoie de o atenție specială pentru a preveni scolioza (o îndoire sau curbură a coloanei vertebrale) 2. Deseori asociată cu hipotonia 3. Constituie o complicație severă 3. Cu deformații grave
L. Sistemul nervos periferic:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuropatie axonală 2. Amiotrofie peronieră 3. Deformație equin de tip distonic
M. Dezvoltarea fizică:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Retard al creșterii globale 2. Decelerarea creșterii perimetrului cranian 3. Picioare mici 4. Degetele de la picioare pot fi în hiperflexie 5. Anomalii ale pielii și unghiilor
N. Tulburări comunicative și cognitive:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cuvinte simple la 10-12 luni, pierderea vocalizării la 18 luni 2. Tăcuți, îmbunătățirea contactului vizual cu timpul
O. Densitatea osoasă – Osteoporoză	<ol style="list-style-type: none"> 1. Frecventă la persoanele cu RS. 2. Deformări osoase.

C.2.4.3. *Investigații paraclinice*

Caseta 10.
C.2.4.3. Investigațiile paraclinice în RS la copii
Teste de diagnostic în RS la nou-născut
<ol style="list-style-type: none">1. NSG (este non-invazivă și ușor disponibilă, poate fi utilă doar în leziuni superficiale)2. CT cerebrală (rapid și ușor disponibil, poate identifica leziuni superficiale, risc de radiații)3. IRM cerebrală (identifică leziunile profunde, pacientul poate necesita sedare)4. EEG (completează datele în cazul prezenței convulsiilor asociate sau suspectate)6. Examenul placentei (poate fi indicat conform recomandărilor specialiștilor)7. ECG, EchoCG (pot fi indicate pentru a evalua cauzele cardiace)8. Teste molecular genetice9. Oftalmoscopia
Teste de rutină în RS la copil
<ol style="list-style-type: none">1. NSG (este non-invazivă și ușor disponibilă, identifică leziuni superficiale)2. CT cerebrală, abdominală (în distenția abdominală)3. IRM cerebrală (identifică leziunile profunde, pacientul poate necesita sedare)4. EEG și / sau video-EEG (în cazul convulsiilor asociate sau suspectate)5. ECG monitorizare pe 24 ore (deoarece există o asociere cu aritmiile cardiace), EchoCG (pot fi indicate pentru a evalua cauzele cardiace)6. Teste molecular genetice7. Audiologia8. Oftalmoscopia9. USG abdominală (în distenția abdominală)10. Scanarea densității osoase DEXA (trebuie efectuată în cazul unei fracturi sau profilactic) *11. Endoscopie și /sau Radiografie cu bariu, manometrie și studio de pH (în problemele gastrointestinale)12. Polisomnografia și investigațiile privind modelul și funcția respiratorie (pot fi necesare pentru a evalua copiii cu tulburări de somn sau anomalii ale respirației)
Teste complementare în RS la copil
<ol style="list-style-type: none">1. Hemoleucograma și rata de sedimentare (hemoglobina serică și fierul)2. Examenul sumar al urinei3. Biochimie sanguină cu profil hepatic și renal, glicemia, proteina generală, fosfataza alcalină, amilaza, creatinfosfochinaza4. Ionograma (Ca seric și ionic, Na, Ca, Mg, Cl, P, F, Fe, Zn)5. Nivelul seric al vit D (25-OH)6. Amoniemia7. Examen la aminoacizi din plasmă și urină8. Examenul general de urină și toxice în urină9. Studiu LCR, dacă se suspectează o infecție10. Teste de depistare a infecțiilor TORCI (selectiv, la necesitate)11. Teste de laborator sau de analiza a scaunului12. Puncția lombară și examinarea LCR (în caz de suspectare a unei infecții)
Consultațiile specialiștilor, în funcție de problemele de sănătate prezente:
<ol style="list-style-type: none">1. Neurolog (suspectarea și precizarea diagnosticului)2. Pediatru (suspectarea unor complicații din partea organelor și sistemelor)3. Genetician (confirmarea diagnosticului prin indicarea testelor molecular-genetice)4. Oftalmolog (identificarea și evaluarea problemelor vizuale)5. Otorinolaringolog (estimarea problemelor de auz)6. Ortoped (identificarea, evaluarea și corecția scoliozei)7. Gastrolog (evaluarea și gestionarea problemelor tractului gastro-intestinal)

8. Nefrolog (identificarea și evaluarea problemelor tractului urinar)
9. Endocrinolog (testarea densității osoase în timp ce copilul crește)
10. Psiholog (testare psihologică, evaluarea gradului de dizabilitate)
11. Psihiatru (corecția medicamentoasă a dizabilităților)
12. Logoped (corecție logipedică)
13. Fizioterapeut (terapie ocupațională)
14. Kinetoterapeut (chinetoperapie), etc.

Notă: * O densitate osoasă redusă poate fi determinată prin aprecierea aportului de calciu și vitamina D și poate beneficia de tratamente specifice pentru a spori conținutul de minerale osoase.

Caseta 11.

C.2.4.3.1. Unele anomalii EEG, imagistice și genetice posibile în RS la copii

■ Examinarea	■ Modificări posibile
A. EEG*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Traseu lent și monomorf în stare de veghe (la 18 luni). 2. Bufeuri de unde lente intermitente și ritmice (3-5 Hz) se supraadaugă ritmului de fond (între 3 și 8 ani). 3. Anomalii paroxistice, cel mai bine evidențiate în cursul somnului, sub forma de focare de vârfuri sau de vârfuri bilaterale 4. „Sărăcie“ a ritmului de bază și prezența în cursul somnului de bufeuri de vârfuri-undă generalizate cu o puternică activare a vârfurilor multifocale 5. Anomalii apropiate hipoaritmiei și sindromului Lennox-Gastaut 6. Crize focale, absențe, status-absență, mioclonii, status mioclonic. 7. Descărcări epileptiforme, cu sau fără convulsii clinice.
B. CT și / sau IRM cerebrală **	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poate fi utilizată pentru a exclude alte cauze ale manifestărilor neurologice 2. Atrofie cerebrală nespecifică (poate fi găsită) 3. Poate fi rezultat normal

* EEG, care măsoară activitatea electrică în creier, poate prezenta caracteristici care sugerează RS, chiar și atunci când epilepsia nu este prezentă. Prin urmare, poate fi util în diagnosticare.

** La autopsie, un creier cu RS nu prezintă semne de inflamație sau degenerare. Cu toate acestea, există o scădere general individuală a dimensiunii creierului și a neuronilor (o reducere de 12% până la 34% a greutateii creierului, cea mai pronunțată în regiunile prefrontale, frontale anterioare și posterioare. Aceste rezultate sugerează că RS este un proces neurodevelopmental și nu neurodegenerativ.

Caseta 12.

C.2.4.3.2. Teste molecular-genetice în RS

Tipul RS	Tipul mutației
I. Tipul clasic	<ol style="list-style-type: none"> 1. Analiză ADN pentru a confirma diagnosticul 2. Secvențierea genei MECP2 (se face în laboratoare specializate)* 3. Identificarea MeCP2
II. Varianta congenitală	1. Testare pentru mutația FOXP1 (14q11-q13)
III. Tipul infantil cu debut precoce, cu crize convulsive sau spasme epileptice	1. Testare pentru mutația CDKL5 (Xp22) **
IV. Forma Frustă	1. Testare pentru mutații în alte părți ale genei MECP2
V. Forma cu regresia tardivă a copilăriei	1. Testare pentru MeCP2
VI. Varianta cu conservarea limbajului	1. Testare pentru mutații în MECP2 (Xq28) ***

Notă: * Gena MECP2 codifică o proteină care este implicată în metilarea și reglarea activității altor gene)

** CDKL5 (Xp22), este o genă dependentă de ciclina și de kinază 5

*** Inactivarea variabilă a cromozomului X (lyonizarea) poate reprezenta moștenirea sa non-pedigree, expresia fenotipică variabilă și prezența rară la băieți.

*** Importanța testării molecular-genetice:**

Testul molecular genetic este util pentru confirmarea diagnosticului din mai multe motive:

1. Descoperirea mutației genetice în RS a făcut mult mai ușor diagnosticarea acestei afecțiuni. Se face testul de sânge pentru a căuta mutația genetică. Această mutație comună se găsește la aproximativ 8 din 10 fete cu RS.
2. Dacă se constată o mutație în MECP2, aceasta confirmă diagnosticul și nu mai sunt necesare investigații suplimentare privind etiologia decât dacă apar caracteristici clinice suplimentare sau atipice.
3. Familia poate obține un prognostic realist pentru copilul lor cu o anumită încredere, deși, desigur, precizarea cursului precis al condiției la un individ nu este posibilă chiar și atunci când mutația este bine cunoscută.
4. Cel mai bun ghid pentru dezvoltarea viitoare a copilului este, de obicei, o extrapolare a dezvoltării până la acel moment, însă această evaluare este mai dificilă în cazul unui copil cu RS.
5. Devine posibilă oferirea unui diagnostic prenatal în cazul unei sarcini viitoare, iar riscurile de recurență (pentru cuplu sau pentru alți membri ai familiei) pot fi clarificate prin trimiterea la un genetician clinic.
6. Părinții pot fi testați pentru a vedea dacă sunt purtători a mutației MECP2, dacă doresc să ia în considerare o altă sarcină.
7. Dacă o mutație nu se găsește în MECP2 (în 5-10% dintre cei cu caracteristici clasice ale RS), atunci rămâne diagnosticul clinic. Este important să nu fie eliminat diagnosticul clinic doar pentru că nu a fost confirmat prin teste de laborator.
8. În cazurile când nu se găsește mutația în MECP2, se face reevaluarea copilului și se caută semne clinice suplimentare ale RS, pentru alte dovezi posibile, cum ar fi mutațiile CDKL5 sau FOXP1.

C.2.4.4. Diagnosticul diferențiat

Caseta 13.			
Diagnosticul diferențiat al sindromului Rett în funcție de stadiul bolii			
În Stadiul I	În Stadiul II	În Stadiul III	În Stadiul IV
- Paralizia cerebrală - Hipotonia congenitală benignă - Sindromul Angelman - Sindromul Prader-Willi - Anomaliile metabolice, de exemplu, aciduria organică	- TSA - Scleroza tuberoasă - Sindromul Angelman - Encefalite - Bolile care afectează văzul și auzul - Sindromul Landau-Kleffner - Psihozele - Virusul lent sau encefalopatia cu prioni - Bolile metabolice: fenilcetonuria, lipofuscinoza ceroid neuronală infantilă	- Ataxia spastică - Paralizia cerebrală - Degenerarea spinocerebelară - Leucodistrofia - Distrofia nouroaxonală - Sindromul Lennox-Gastaut - Sindromul Angelman	- Varietate (de obicei rare) de condiții neurodegenerative care ar putea afecta copiii în a doua decadă a vieții lor

Caseta 14.**C.2.4.4.1. Diagnosticul diferențiat al RS cu unele tulburări de dezvoltare**

RS	TSA	Sindromul Asperger	Afecțiuni dezintegrative ale copilăriei
1. Se afectează în special femeile 2. Deteriorarea dezvoltării psihomotorii și a creșterii PC 3. Dispariția mișcărilor orientative ale membrelor 4. Mișcări stereotipe ale membrelor 5. Coordonare slabă, ataxie, apraxie 6. Pierderea verbalizării 7. Tulburări respiratorii 8. Convulsii precoce 9. Pierderea factorului de creștere a nervilor	1. Se afectează în special bărbații 2. Abnormalități prezente de la naștere 3. Mișcări stereotipice ale membrelor nu sunt permanent prezente 4. Afectare motorie ușoară sau nu este 5. Limbaj aberant, dar nu este pierdut complet 6. Nu sunt tulburări respiratorii 7. Convulsii rare, dacă și sunt predomină în adolescență	1. Tulburare din spectrul autistic, o afecțiune neurobiologică 2. Simptomele majore se asociază cu afectarea interacțiunii sociale, probleme cu comunicarea, imaginația, dificultăți în comunicarea nonverbală, interese limitate 3. Neîndemnatoci, naivi și creduli 4. Inapți de a duce o conversație 5. Ușor sunt supărați de schimbări 6. Sensibili la sunete puternice, lumini, mirosuri 7. Fixați pe un singur subiect sau obiect 8. Slăbiciune în jocurile sportive 9. O memorie fenomenală la detalii 10. Greu înțeleg lucrurile auzite și văzute 11. Un limbaj inapropiat al corpului 12. Comentarii repetitive și nerelevante 13. Voce zgomotoasă înaltă sau monotonă	1. Lipsa deficitelor caracteristice RS 2. Regresul este asociat mai târziu

C.2.4.5. Prognosticul pacienților cu Sindromul Rett**Caseta 15.****C.2.4.5. Prognosticul RS**

- Epilepsia începe de obicei după vârsta de 4 ani și tinde să se amelioreze în severitate la vârsta adultă.
- Prognostica este variabilă în cazul dificultăților de dezvoltare:
 - Realizarea și menținerea unor aptitudini manuale și abilități de comunicare sunt normele pentru

unii pacienți.

- Aproximativ 60% dintre pacienți pot continua să meargă pe parcursul maturității.
- Restul nu merg niciodată, sau își pierd capacitatea, deoarece se instalează disfuncția motorie globală.
- Rata anuală a mortalității în urma RS clasic a fost estimată la aproximativ 1,2% în Regatul Unit și s-au estimat puține schimbări în supraviețuirea acestor persoane într-o perioadă de aproximativ 30 de ani.
- Majoritatea deceselor sunt la vârste cuprinse între 15 și 20 de ani, cauzate de tulburări (de exemplu, pneumonie și epilepsie).
- Cu toate acestea, persoanele cu RS au un potențial de supraviețuire prelungit, aproximativ 60% supraviețuind până la vârsta mijlocie.

C.2.4.6. Criterii de spitalizare

Caseta 16.

C.2.4.6. Criteriile de spitalizare a pacienților cu RS

Copiii cu RS se vor spitaliza pentru reevaluarea dizabilităților și monitorizarea tratamentului de 2-4 ori / an, în funcție de gravitatea sptoamelor

- Pentru necesitatea confirmării diagnosticului, la orice vârstă
- Vârsta copilului până la 3 luni, presupus cu diagnosticul RS congenital – SN a n.n.
- Vârsta copilului până la 1 an, presupus cu diagnosticul RS – SN vârstă fragedă
- Vârsta copilului de la 1 până la 3 ani, presupus cu diagnosticul RS – SN vârstă fragedă
- Vârsta copilului de la 3 până la 18 ani, presupus sau confirmat cu diagnosticul RS
- Secția pulmonologie (în caz de complicații respiratorii)
- Secția cardiologie (în caz de complicații cardiace)
- Secția de ortopedie (în caz de scolioză severă)
- Secția de psihiatrie (în caz de tulburări psihiatrice)
- Secția gastrologie (în caz de complicații gastro-intestinale)
- Secția de chirurgie (în caz de distensie abdominală)
- Secția de recuperare (pentru tratamentul tulburărilor de mișcare, spasticității, logopedie, psihoterapie)
- Secția de malnutriție (pentru terapia nutrițională)
- Imposibilitatea vizitei medicului la domiciliu
- Necesitatea de a exclude sau confirma o patologie cerebrală
- Epilepsia sau Sindromul epileptic necontrolat
- Prezența cel puțin al unui criteriu dintre cele de spitalizare în SATI
- Condiții precare de îngrijire a copilului la domiciliu

Caseta 17.

C.2.4.6.1. Criterii de spitalizare în SATI a pacienților cu RS

Copiii cu RS se vor spitaliza pentru reevaluarea dizabilităților și corecția tratamentului

- Convulsiile cu durată > 15 min
- Convulsiile asociate cu afectarea stării de conștiință
- Status epilepticus
- Edem cerebral acut
- Tulburări de respirație
- Tulburări de ritm cardiac
- Tulburarea stării de conștiință
- Distensie abdominală
- Complicațiile apărute vor prezenta pericol pentru viață

C.2.4.7. Criterii de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel

Casetă 18.
C.2.4.7. Criterii de transfer de la un nivel de asistență medicală la alt nivel
<p>I. Copilul cu RS va fi transferat din secțiile specializate ale IMSP IMC în secțiile municipale specializate sau în secțiile pediatrie raionale în caz dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Va fi confirmat diagnosticul. • Se va ameliora starea pacientului. • Starea pacientului va rămâne gravă, însă vor fi efectuate toate investigațiile indicate, la fel vor fi întreprinse toate măsurile terapeutice. Transferul va fi efectuat cu recomandările necesare pentru tratament. • În cazul unui RS sever (complicat cu stare vegetativă în urma statusului epileptic, insuficienței respiratorii, stărilor postcomatoase), care va necesita îngrijiri paleative. <p>II. Copilul cu RS va fi transferat din secțiile specializate ale IMSP IMC în alte secții republicane sau municipale specializate în caz dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aflându-se în secția de neurologie sau în altă secție specializată apare o complicație gravă care nu poate fi ghidată în astfel de condiții, de ex.: <ul style="list-style-type: none"> ✓ pneumonie de aspirație (se va transfera în secția pulmonologie); ✓ tulburări severe de ritm cardiac (se va transfera în secția pulmonologie); ✓ tulburări de conștiență (se va transfera în secția reanimare somatică); ✓ Status epilepticus (se va transfera în secția reanimare somatică); ✓ distensie abdominală (se va transfera în secția chirurgie).

C.2.4.8. Tratamentul pacienților cu Sindrom Rett

Casetă 19	
C.2.4.8. Tratamentul RS (recomandat)	
Metode terapeutice	Efecte obținute
1. Măsurile generale/Asistență medicală periodică:	<p>1. Tratamentul RS poate fi foarte dificil.</p> <p>2. Este nevoie de gestionarea simptomelor și a problemelor de sănătate, ceea ce necesită o echipă multidisciplinară</p> <p>2. Este necesară monitorizarea periodică a modificărilor fizice, cum ar fi scolioza și afecțiunile gastro-intestinale și cardiace</p>
2. Terapia nutrițională:	<p>1. Hrănirea poate fi o problemă, în special în copilărie.</p> <p>2. se recomandă o dietă bogată în calorii, cu conținut ridicat de grăsimi, care să-i asigure o creștere normală și o îmbunătățire a abilităților mentale</p> <p>3. Suplimente de calciu și minerale pentru a întări oasele și scolioza</p> <p>4. Important evaluarea înghițitului, textura alimentelor și consistența lichidului (pentru profilaxia pneumoniei de aspirație)</p> <p>4. Unii copii vor trebui să fie hrăniți printr-un tub nazogastric (tub introdus prin nas) sau un tub introdus direct în stomac prin gastrostomie (cunoscut ca un tub PEG) [3]</p>
3. Terapie fizică/Hidroterapie:	<p>1. Îmbunătățește sau menține mobilitatea și echilibrul</p> <p>2. Reduce încordarea spatelui și membrilor</p> <p>3. Oferă cursuri de antrenare pentru pacienții cu scolioză (crearea unei poziții adecvate de ședere și la îmbunătățirea abilităților de mers pe jos, a echilibrului și a flexibilității)</p>
4. Ergoterapie/terapie ocupațională:	<p>1. Îmbunătățește sau menține utilizarea mâinilor</p> <p>2. Reduce mișcărilor stereotipice ale mâinii, cum ar fi răsucirea, spălarea, aplatizarea, frecarea sau atingerea</p>

	3. Predă activități auto-direcționate cum ar fi îmbrăcarea și hrănirea
5. Logopedia:	1. Oferă comunicare nonverbală (mijloacele non-verbale ar trebui să fie evaluate, explorate și îmbunătățite cât mai mult posibil. Folosirea plăcilor cu imagini și a altor mijloace vizuale pentru comunicare, poate fi foarte utilă)) 2. Îmbunătățește interacțiunea socială
6. Intervenția comportamentală	1. Practica și dezvoltarea unor obiceiuri bune de somn pot fi utile pentru tulburările de somn
7. Asistență fizică	1. Bretele sau intervenții chirurgicale pentru a corecta scolioza 2. Splinte (orteze de mână) pentru a ajusta mișcările mâinilor, împiedică mișcările stereotipice ale mâinilor, pot reduce vătămarea corporală și agitația 3. Ajutoare pentru mobilitate: orteze articulare cu gleznă pentru a depăși hipertonia, ajută la menținerea mersului) 3. Poziționarea corectă
8. medicație:	1. Pentru a reduce problemele de respirație (PCN, Pneumonii comunitare la copil, 2010) 2. Pentru a elimina problemele de ritm cardiac anormal (trebuie consultat cardiologul, respectate recomandările specialiștilor, pentru a reduce riscul de aritmii cardiace letale), (PCN, Managementul pacientului pediatric cu sindrom de insuficiență cardiacă, 2018; PCN Managementul pacientului pediatric cu tahiaritmii, 2018) 3. Pentru ameliorarea refluxului gastro-esofagian, (PCN, Refluxul gastro-esofagian la copil, 2012) 4. Pentru ameliorarea indigestiei și a constipatiei (PCN, Constipația funcțională la copil, 2015) 4. Pentru controlul convulsiilor (PCN, Managementul convulsiilor la copil, 2018) 5. Pentru controlul rigidității (PCN, Paralizia cerebrală la copil) 6. Controlul somnului (Melatonina sa dovedit a fi o opțiune potențială de tratament pentru gestionarea somnului), Melatonina – 0,5 – 1 mg/zi 7. Afectarea acută a stării de conștiență (PCN, Managementul pacientului cu alterare acută a stării de conștiență, 2018) 8. Osteoproza, necesită suplimentarea cu vitamina D (PCN, Rahitismul la copii, 2010)
9. Servicii de suport	1. Serviciile academice, sociale și de formare profesională pot contribui la integrarea în școală, muncă și activități sociale 2. Modificările speciale pot face posibilă participarea.
Medicație:	
1. Antiepileptice:	1. Acidum valproicum (30 mg/kg/zi) 2. Lamotriginum (5-9 mg/kg/zi) 3. Carbamazepinum (20 mg/kg/zi) 4. Clonazepamum (0,08-0,3 mg/kg/zi) 5. Phenobarbitalum (5-10 mg/kg/zi) 6. Leviteracetamum (40-60 mg/kg/zi) 7. Topiramatum (5 mg/kg/zi) 8. Diazepamum (0,5 mg/kg/zi) 9. Dieta ketogenică (poate fi utilă, în special dacă copilul are probleme de hrănire și trebuie să fie alimentat printr-un tub de gastrostomie) 10. Alte medicamente, inclusiv piracetam (nootropil) – 30-50 mg/kg/zi și sultiam (Sultiamum*), pot ajuta la controlul convulsiilor în unele cazuri [3]
2. Antispastice:	1. Tolperisonum (la 3-6 ani, 5 mg/kg/zi; 7-14 ani, 2-4 mg/kg/zi)

3. Antiaritmice:	1. PCN Managementul pacientului pediatric cu tahiaritmii
4. Gastrostomia	1. În cazurile foarte severe de distensie abdominală 2. Medicamente pentru distensia abdominală (PCN Malabsorbția intestinală la copil; PCN Pancreatita cronică la copil)
5. Implicarea unui stomatolog pediatru	1. Important pentru prevenirea problemelor legate de cariile dentare și de smalț.

*Medicamentele nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.

C.2.4.9. Evoluția pacienților cu Sindrom Rett

Caseta 20.
C.2.4.9. Evoluția RS
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aproximativ 60% dintre pacienți pot continua să meargă pe parcursul maturității. ✓ Ceilalți 40% nu merge niciodată, sau își vor pierde capacitatea, deoarece se instalează disfuncția motorie globală, care afectează prognosticul bolii. ✓ Rata anuală a mortalității în RS clasic a fost estimată la aproximativ 1,2%. ✓ s-au găsit puține schimbări în supraviețuire ✓ Într-o perioadă de aproximativ 30 de ani puțin s-au schimbat rezultatele în supraviețuirea pacienților cu RS. ✓ Majoritatea deceselor sunt la vârstele cuprinse între 15 și 20 de ani cu cauze legate de tulburările de respirație și epilepsie. ✓ Potențial de supraviețuire a persoanelor cu RS poate fi prelungit, aproximativ 60% supraviesc până la vârsta mijlocie timpurie. ✓ Inserția socială în cazul pacienților cu RS depinde de dizabilitățile intelectuale și de severitatea afecțiunii. ✓ Complicațiile asociate, sprijinul familiei, calitatea programului de recuperare și de educație pot influența evoluția. ✓ Intervențiile ortopedice la etape timpurii pot crește potențialul de activitate independentă a copiilor cu RS. ✓ În ciuda progreselor actuale, numărul de indivizi cu RS care trăiesc și muncesc independent rămâne foarte scăzut.

C.2.4.10. Supravegherea pacienților cu Sindrom Rett

Caseta 21.
C.2.4.10. Supravegherea pacienților cu RS
<p>I. Supravegherea de către medicul de familie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Va avea grijă să trimită pacientul la specialist pentru reevaluarea abilităților afectate (4 ori / an, mai des – la necesitate); - Va monitoriza administrarea medicației administrate de către pacient; - Va monitoriza condițiile în care se află pacientul; - Va face trimitere către secțiile de reabilitare pentru efectuarea terapilor indicate; - În caz de agravare a stării și apariția complicațiilor din partea unor organe și sisteme, va organiza spitalizarea pacientului în secțiile specializate. <p>II. Supravegherea de către specialistul neurolog pediatru:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reevaluarea abilităților afectate (4 ori / an, mai des – la necesitate); - Monitorizarea tratamentului medicamentos al complicațiilor neurologice, la necesitate; - În caz de agravare a stării și simptomologiei neurologice, va organiza spitalizarea pacientului în secția specializată. - EEG se va efectua la copiii cu accese epileptice, se va repeta 1 dată la 3-6 luni, până la ameliorarea a 3

EEG succesive;

- EEG se va repeta în cazul agravării și recurenței acceselor epileptice;
- EMG se va efectua la pacienții cu tonusul muscular scăzut;
- Alte examinări de laborator și imagistice se vor efectua la necesitate.

III. Supravegherea de către specialistul pediatru:

- Reevaluarea abilităților afectate (4 ori / an, mai des – la necesitate);
- Monitorizarea tratamentului medicamentos al complicațiilor pediatrice – la necesitate;
- În caz de agravare a stării și sinromologiei pediatrice, va organiza spitalizarea pacientului în secțiile specializate.

IV. Supravegherea de către alți specialiști (la necesitate):

- Monitorizarea tratamentului medicamentos al complicațiilor sistemice – la necesitate;
- Luarea deciziei de spitalizare a pacientului în secțiile specializate, la necesitate.

V. Supravegherea în caz de spitalizare

- Pe parcursul spitalizării se va monitoriza zilnic temperatura corpului, frecvența respirației (anormaliile respiratorii), pulsul (prezența aritmiilor), tensiunea arterială, starea conștienței și status-ul psihoneurologic și motor;
- NSG se va efectua la toți copiii suspecți de prezența RS, repetat 1 dată la 3 luni, până la vârsta de 1 an;
- EEG se va efectua la copiii cu accese epileptice, repetat 1 dată la 3-6 luni, până la dinamica pozitivă pe 3 EEG succesive;
- EEG se va repeta și în cazul agravării stării pacientului, și/sau suspjecției de progresare (accese epileptice recurente, rezistente, complicații);
- EMG se va efectua la pacienții cu tonusul muscular scăzut;
- Alte examinări de laborator, paraclinice și imagistice se vor efectua după necesitate;
- Vor fi implicați și alți specialiști în consultația copilului (la necesitate);
- Durata tratamentului în staționar va constitui 12 zile, iar în caz de complicații tratamentul va fi individualizat.

VI. Puncte cheie:

- Pacienții confirmați cu RS până la vârsta de 1 an vor fi supravegheați de către medicul de familie și neurolog lunar, vor fi spitalizați în SN trimestrial;
- Pacienții cu RS cu vârsta între 1 și 3 ani vor fi supravegheați de către medicul de familie și neurolog trimestrial, vor fi spitalizați în SN și SNR trimestrial;
- Pacienții cu RS cu vârsta între 3 și 18 ani vor fi supravegheați de către medicul de familie și neurolog la fiecare 3-6 luni, vor fi spitalizați în SN și SNR la fiecare 3-6 luni (individual la necesitate);
- Pacienții cu accese epileptice cu durata > 15 min vor fi spitalizați în UPU;
- Pacientul cu RS și accese epileptice trebuie să beneficieze de tratament anticonvulsiv continuu;
- Pacientul cu RS trebuie să beneficieze de tratament simptomatic individualizat;
- Pacientul cu RS trebuie să beneficieze de terapie psihologică, ocupațională, kinetoterapie, etc.;
- Pacientul cu RS necesită inserție socială.

C.2.4.11. Reabilitarea pacienților cu Sindrom Rett

Caseta 22

C.2.4.11. Reabilitarea pacienților cu RS

1. Terapia fizică / Hidroterapie	<ul style="list-style-type: none">- Pentru ameliorarea și menținerea mobilității și echilibrului- Pentru reducerea încordării spatelui și a membrilor- Pentru ameliorarea scoliozei
2. Ergoterapie / terapie ocupațională:	<ul style="list-style-type: none">- Pentru ameliorarea și menținerea utilizării mâinilor- Pentru reducerea mișcărilor stereotipice ale mâinii- Pentru ameliorarea îmbrăcării și hrănirii
3. Logopedia:	<ul style="list-style-type: none">- Pentru ameliorarea comunicării nonverbale- Pentru ameliorarea interacțiunii sociale

4. Intervenția comportamentală	- Pentru dezvoltarea unor obiceiuri bune de somn - Pentru ameliorarea comportamentului
5. Asistență fizică:	- Pentru corectarea scoliozei - Pentru ajustarea mișcărilor manuale - Pentru poziționarea corectă

C.2.4.12. Îngrijiri paliative a pacienților cu Sindrom Rett

Caseta 23.
C.2.4.12. Îngrijiri paliative ale pacienților cu RS
Vor beneficia îngrijiri paliative pacienții care prezintă: - Stare vegetativă în urma statusului epileptic, insuficienței respiratorii, stărilor postcomatoase; - Au tulburări globale de mișcare; - Au tulburări globale de dezvoltare.

C.2.5. Stările de urgență în cazul Sindromului Rett la copii

Caseta 24.	
C.2.5. Stările de urgență în RS	
Status epilepticus	PCN, Managementul convulsiilor la copil (2018)
Insuficiența respiratorie	PCN, Pneumonii comunitare la copil (2010)
Insuficiența cardiovasculară (aritmii cardiace)	PCN, Managementul pacientului pediatric cu tahiaritmii (2018); Managementul pacientului pediatric cu sindrom de insuficiență cardiacă (2018)
Coma cerebrală	PCN, Managementul pacientului cu alterare acută a stării de conștiență (2018)
Tulburări gastrointestinale	PCN, Refluxul gastro-esofagian la copil (2012); Malabsorbția intestinală la copil (2012); Pancreatita cronică la copil (2013)

C.2.6. Complicațiile Sindromului Rett

Caseta 25.
C.2.6. Complicațiile RS
<ul style="list-style-type: none"> • Aritmii cardiace (PCN, Managementul pacientului pediatric cu tahiaritmii) • Insuficiență intelectuală severă • Pierderea capacității de a merge (PCN, Paraliziile cerebrale la copil) • Tulburări gastrointestinale (PCN Refluxului gastro-esofagian la copil, Malabsorbția intestinală la copil, Pancreatita cronică la copil) • Epilepsie (PCN Managementul convulsiilor la copil) • Cașexie • Episoade de sinucidere • Tulburări de somn nocturne, săracie în vigilență • Dificultăți în a face față condițiilor pentru familii / îngrijitori

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicului de familie
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui, analizei sumare a urinei, glicemiei
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • anticonvulsivante (Diazepamum, Phenobarbitalum, Carbamazepinum, Acidum valproicum, Lamotriginum, Leviteracetamum, Topiramatum; Clonazepamum) • preparate miorelaxante (Tolperisonum) • medicație antireflux gastroesofagian (Cisapridum*, Metoclopramidum, Ranitidinum)
D.2. Instituțiile consultativ-diagnostice	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic neuropediatru • medic pediatru • medic pulmonolog • medic cardiolog • medic gastrolog • medic endocrinolog • medic ortoped • medic oftalmolog • medic otorinolaringolog • medic chirurg • medic psihiatru • medic de laborator • medic imagist • psiholog • logoped • medic fizioterapeut • medic kinetoterapeut • medic funcționist • asistente medicale
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu electroencefalograf • ultrasonograf • electromiograf • utilaj pentru efectuarea radiografiei • tomograf computerizat • aparat pentru IRM • laborator clinic standard pentru determinarea analizelor clinice • biochimice, imunologice, ionograma
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • anticonvulsivante (Diazepamum, Phenobarbitalum, Carbamazepinum, Acidum valproicum, Lamotriginum, Leviteracetamum, Topiramatum; Clonazepamum)

	<ul style="list-style-type: none"> • preparate miorelaxante (Tolperisonum) • medicație antireflux gastroesofagian (Cisapridum*, Metoclopramidum, Ranitidinum) • medicație antiritmice cardiace (PCN).
<p>D.3. Secțiile specializate ale spitalelor (raionale, dacă există), municipale și republicane</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic neuropediatru • medic pediatru • medic genetician • medic pulmonolog • medic cardiolog • medic gastrolog • medic endocrinolog • medic oftalmolog • medic otorinolaringolog • medic ortoped • medic psihiatru • medic chirurg • medic de laborator • medic imagist • psiholog • logoped • medic fizioterapeut • medic kinetoterapeut • medic funcționalist • asistente medicale
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • cabinet de diagnostic funcțional dotat cu electroencefalograf • ultrasonograf • electromiograf • utilaj pentru efectuarea radiografiei • tomograf computerizat, • aparat pentru IRM • laborator clinic standard pentru determinarea analizelor clinice, biochimice, imunologice, ionograma
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anticonvulsivante (Diazepamum, Phenobarbitalum, Carbamazepinum, Acidum valproicum, Lamotriginum, Leviteracetamum, Topiramatum; Clonazepamum) • preparate miorelaxante (Tolperisonum) • medicație antireflux gastroesofagian (Cisapridum*, Metoclopramidum, Ranitidinum) • medicație antiritmice cardiace, pentru ameliorarea respirației.

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPURILOR

№	Scopurile protocolului	Măsura atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu RS	1.1. Ponderea de pacienți cu RS cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu și staționar), conform recomandărilor PCN RS pe parcursul unui an (în%)	Numărul de pacienți cu RS cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu complet (în condiții de ambulatoriu și staționar), conform recomandărilor PCN RS pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu RS care se află în supravegherea medicului de familie și medicului neuropediatru pe parcursul ultimului an
2.	Îmbunătățirea calității tratamentului pacienților cu RS	2.1 Ponderea de pacienți cu RS care au primit tratament în condiții de ambulator conform recomandărilor PCN RS pe parcursul unui an(în%)	Numărul de pacienți cu RS care au primit tratament în condiții de ambulator conform recomandărilor PCN RS pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu RS care se află în supravegherea medicului de familie și medicului neuropediatru pe parcursul ultimului an
		2.2 Ponderea de pacienți cu RS care au primit tratament în condiții de staționar conform recomandărilor PCN RS pe parcursul unui an (în%)	Numărul de pacienți cu RS care au primit tratament în condiții de staționar conform recomandărilor PCN RS pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu RS care au primit tratament în staționar pe parcursul ultimului an
3.	Reducerea ratei complicațiilor la pacienți cu RS	3.1. Ponderea de pacienți cu RS care au dezvoltat complicații pe parcursul unui an (în%)	Numărul de pacienți cu RS care au dezvoltat complicații pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu RS care se află în supravegherea medicului de familie și medicului neuropediatru pe parcursul ultimului an
4.	Micșorarea numărului cazurilor de deces prin RS	4.1. Proporția de pacienți care au decedat prin RS pe parcursul unui an (în%)	Numărul de pacienți care au decedat prin RS pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu RS care se află în supravegherea medicului de familie și medicului neuropediatru pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Fișa standardizată de audit medical

FIȘA STANDARDIZATA DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN SINDROMUL RETT LA COPIL		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Nr. de înregistrare a pacientului din "Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e"	
4	Nr. fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
6	Mediul de reședință	0=urban; 1=rural; 9=nu știu.
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin; 1 = feminin; 9 = nu este specificat.
9	Numele medicului curant	
10	Categoria Sindromul Rett la copil	
INTERNAREA		
11	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
12	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
13	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
14	Secția de internare	Secția de profil terapeutic = 0; Secția de profil chirurgical = 1; Secția de terapie intensivă = 2;
15	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea stării generale a copilului	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL		
16	Evaluarea semnelor critice clinice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	Anamneza	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
18	Examenul fizic , incluzând evaluarea statutului funcțional	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
19	Investigații paraclinice	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21	Aprecierea factorilor de risc	Au fost estimați după internare: nu = 0; da = 1
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR (pentru HCAP)		
22	Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
23	Pacienții internați programat cu îndreptare de la medicul de familie	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL		
24	Tratament cu hormone de creștere	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
25	Tratament cu preparate de calciu, vitamina D	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
26	Tratament simptomatic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
27	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE		
29	Decesul în spital	Nu = 0; Deces al persoanei cu VS = 1; Deces favorizat de VS= 2; Alte cauze de deces = 3; nu se știe = 9

Anexa 2. Ghidul pentru pacient / materialele informaționale pentru familie și pacienți

Ce reprezintă sindromul Rett (RS)? RS este o tulburare complexă a neurodezvoltării în copilărie caracterizată printr-o dezvoltare normală inițială urmată de pierderea utilizării voluntare a mâinilor, mișcări de mână caracteristice, creștere întârziată a creierului și a capului, dificultăți la mers, convulsii și retard mintal. Sindromul afectează aproape exclusiv fete și femei. RS este, de obicei, diagnosticat în copilăria timpurie, fiind cauzat de o mutație genetică care este adusă copilului de obicei fie prin spermă, fie prin ovulă și, prin urmare, este prezentă la momentul concepției. Numele genei în care apar modificări (mutații) este MECP2. Se găsește pe brațul lung al cromozomului X. MeCP2 se referă la proteina produsă de gena MECP2.

Care sunt cauzele RS? Cauza RS este reprezentată de mutații (modificări sau defecte structurale) în MECP2 (pronunțat "mec-pi-tú" în limba engleză), situat pe cromozomul X. În 1999, oamenii de știință au identificat gena despre care se crede că controlează funcțiile altor gene. Atunci când funcționează normal, gena MECP2, deține instrucțiuni pentru sinteza unei proteine numită proteina de legare metil-citozină de tip 2 (MeCP2 sau methyl-CpG de legare de tip 2), care este esențială esențială pentru funcția normală a celulelor nervoase. Această genă poate active și alte gene. Poate "reprima" câteva gene, împiedicând genele să producă proteine atunci când acestea nu sunt necesare. MECP2 este dispensabil în celulele stem. Mutațiile genei MECP2 sunt cauza majorității cazurilor de RS. Deoarece gena MECP2 nu funcționează corect la persoanele cu RS, se formează foarte puține cantități de proteină. Absența proteinei determină activarea altor gene și rămâne activă în etapele inadecvate, generând cantități excesive de proteine. Pe termen lung, acest lucru poate provoca probleme de neurodezvoltare care sunt caracteristice acestei tulburări. Între 70-80 la sută din fetele diagnosticate cu RS au mutația genetică de tip MECP2. Oamenii de știință cred că la 20-30 la sută din cazurile rămase cauza RS pot fi alte mutații în alte părți ale genei sau alte gene care nu au fost încă identificate.

Este RS moștenit? Deși RS este o tulburare genetică, care rezultă dintr-o genă sau din gene defecte, în mai puțin de 1% din cazurile înregistrate, acesta este moștenit sau transmisă de la o generație la alta. Majoritatea cazurilor sunt sporadice, ceea ce înseamnă că mutația are loc la întâmplare și nu este moștenită. Cu toate acestea, în unele familii cu persoane afectate de RS există și alți membri ai familiei (femei) care au o mutație în gena MECP2, dar nu prezintă simptome clinice. Aceste femei sunt cunoscute ca "purători asimptomatici de sex feminin".

Cum poate fi recunoscut RS? Vârsta de debut a simptomelor RS încep la un copil între 6 și 18 luni. Severitatea diferitelor simptome variază. Copilul se naște de obicei sănătos și prezintă o perioadă timpurie de dezvoltare normală sau aproape normală între șase până la optsprezece luni de viață, când există o încetinire sau stagnare a abilităților. Apoi urmează o perioadă de regresie, atunci când abilitățile de comunicare și mișcările intenționate ale mâinilor sunt pierdute. Mișcările stereotipice ale mâinilor, tulburările de mers și încetinirea ratei normale de creștere a capului devin evidente. Alte probleme pot include convulsii, modele neregulate de respirație, plâns inconsolabil, strigăte și iritabilitate generală.

Cine suferă de RS? Sindromul Rett afectează una din 10 până la 15 mii fete nou-născute. Apare în toate grupurile rasiale și etnice din întreaga lume. Există teste prenatale disponibile pentru familiile care au o fiică la care a fost identificată o mutație de tip MECP2. Deoarece tulburarea apare spontan la majoritatea persoanelor afectate, riscul nașterii celui de al doilea copil cu RS este mai mică de 1 la sută. Testele genetice sunt, de asemenea, disponibile pentru surorile cu RS pentru a determina dacă sunt purători asimptomatici (fără simptome) ale tulburării, ceea ce reprezintă o posibilitate foarte scăzută. Fetele au doi cromozomi X. Acest lucru înseamnă că la o fată care suferă de RS, aproximativ jumătate din celulele SNC vor folosi gena defectă. Unele dintre celulele creierului fetei folosesc gena sănătoasă și au cantități normale de proteine. Bărbații au doar un cromozom X, care poate avea o mutație de tip MECP2 (în acest caz le lipsește o copie de rezervă care ar putea compensa defectele). Ei nu au nici o protecție împotriva efectelor nocive ale tulburării. Bărbații care suferă de acest defect mor cu puțin înainte sau după naștere.

Care sunt simptomele RS? Manifestările clinice ale RS, includ vârsta de debut și severitatea simptomelor, care variază de la copil la copil. Înainte de apariția simptomelor, copilul pare să crească și să se dezvolte în mod normal. Apoi, simptomele fizice și psihice apar treptat. Hipotonia (pierderea

tonusului muscular) este de obicei primul simptom. Pe măsură ce progresează sindromul, copilul pierde folosirea voluntară a mâinilor și a vorbirii. Alte simptome precoce pot include probleme cu mersul pe jos și scăderea contactului vizual. Pierderea utilizării funcționale a mâinilor este urmată de mișcări compulsive ale mâinii, cum ar fi frecarea și spălarea mâinilor. Începutul acestei perioade de regresie este uneori bruscă. Un alt simptom, apraxia (incapacitatea de a efectua funcții motorii), este probabil cea mai debilitantă caracteristică a RS. Apraxia interferează cu toate mișcărilor corpului, inclusiv fixarea vocală și vorbire. Persoanele cu RS prezintă adesea comportament autist în primele etape. Alte simptome pot include: mersul cu vârful degetelor; probleme de somn; mersul cu o bază largă de sprijin (adică, cu picioarele foarte separate); măcinarea sau scârțâirea dinților și dificultatea de mestecat; creșterea întârziată; convulsii; tulburări cognitive (de învățare și intelect) și dificultăți de respirație atunci când sunt treji, cum ar fi: hiperventilația, apneea (respirația limitată) și aspirația aerului.

Cum poate fi diagnosticat RS? Medicii diagnostichează RS observând semne și simptome în timpul creșterii și dezvoltării inițiale a copilului și realizând evaluări periodice ale stării fizice și neurologice a copilului. În funcție de cât de devreme se prezintă problema, copilul care are RS poate necesita mai multe investigații, deoarece există multe alte tulburări care pot cauza eșecul de dezvoltare sau pierderea abilităților. RS este diagnosticat prin căutarea unor semne și comportamente care să ducă la un diagnostic clinic și este apoi confirmat în majoritatea cazurilor prin efectuarea unui test genetic. Testul implică căutarea mutației de tip MECP2 pe cromozomul X al copilului. Având în vedere ceea ce știm despre genele implicate în RS, astfel de teste pot identifica până la 80% din cazuri. Unii copii care au caracteristici similare cu RS sau care au mutații genetice de tip MECP2, dar nu îndeplinesc criteriile pentru diagnosticarea sindromului așa cum se specifică, sunt descriși ca având un RS "atipic". Cazurile atipice constituie aproximativ 15% din numărul total de cazuri diagnosticate. Este recomandat să se consulte cu un neurolog pediatru sau pediatru specializat în dezvoltare pentru a confirma diagnosticul clinic al RS. Medicul utilizează orientări foarte specifice, care sunt împărțite în trei tipuri de criterii clinice: esențiale, suportive (de sprijin) și de excludere. Prezența oricărui criteriu de excludere neagă un diagnostic de RS "clasic" sau "tipic".

Care sunt criteriile de diagnostic al RS? Exemple de criterii sau *simptome esențiale* de diagnosticare a RS includ aparent o dezvoltare normală de până la 6 și 18 luni și o circumferință normală a capului la naștere urmată de întârzieri în rata de creștere a capului în timp (între 3 luni și 4 ani). Alte criterii esențiale de diagnostic includ o depreciere semnificativă de vorbire, mișcări de mână repetitive, agitând trunchiul, mers pe vârfuri sau instabil, rigid și cu bază largă (picioare în afară). Nu sunt necesare *criterii de sprijin* pentru diagnosticarea RS "tipic", însă acestea pot apărea la unii pacienți. Aceste simptome se pot dezvolta și se agravează odată cu vârsta, incluzând: dificultăți în respirație; anomalii EEG; convulsii; rigiditate musculară, spasticitate și / sau contracture ale articulațiilor; scolioză; măcinarea sau scrâșnirea dinților; picioare mici în raport cu înălțimea; întârzieri în creștere; scăderea greutatei corporale și a masei musculare (deși poate exista o tendință spre obezitate la unii adulți afectați); tipare de somn anormale, iritabilitate sau agitație; dificultăți de mestecare sau de înghițire; circulația slabă la nivelul extremităților inferioare, cu picioare reci; scăderea mobilității cu vârsta; constipație. Un copil care îndeplinește *criteriile de suport* dar nu îndeplinește *criteriile esențiale* nu are RS "tipic". Pe lângă *criteriile esențiale* de diagnosticare, o serie de condiții specifice permit medicilor să elimine un diagnostic al RS. Acestea sunt cunoscute sub numele de *criterii de excludere*. Copiii care îndeplinesc oricare dintre următoarele criterii nu au RS: semen și probe pentru boli de stocare, pierderea vederii din cauza unei tulburări retiniene sau atrofie optică, microcefalie congenitală, tulburări metabolice identificabile sau alte tulburări degenerative congenitale, tulburări neurologice dobândite prin infecții sau traumatisme craniene severe, dovezi de întârziere a creșterii intrauterine, sau dovezi de leziuni cerebrale dobândite după naștere.

Cum evoluează RS? Există patru etape ale RS.

(1) **Etapa I**, numită debut prematur, începe de obicei între 6 și 18 luni. Această etapă este adesea trecută cu vederea deoarece simptomele tulburării pot fi foarte subtile, iar părinții și medicii nu observă întârzierea inițială ușoară a dezvoltării. Copilul poate începe să arate mai puțin contact vizual și să aibă mai puțin interes în jucării. Este posibil să existe întârzieri în aptitudinile motorii importante, cum ar fi șederea sau mersul. De asemenea, poate exista frecare manuală și scăderea creșterii capului, dar nu suficient de marcată pentru a atrage atenția. Această etapă durează, de obicei, câteva luni, dar poate dura mai mult de un an.

(2) **Etapa a II-a** sau stadiul de distrugere accelerate, începe, de obicei, între vârsta de 1 până la 4 ani și poate dura săptămâni sau luni. Poate avea o evoluție rapidă sau treptată, deoarece abilitățile motorii ale mâinii și discursului sunt pierdute. Mișcările caracteristice de mână încep să apară în timpul acestei etape și de multe ori includ stoarcere, mișcări, cum ar fi spalarea mainilor, aplauze, sau atingeri, precum și atingerea frecventă a gurii. Uneori, mâinile sunt traversate în spate sau sunt purtate în lateral, cu mișcări de atingere, supunere și eliberare la întâmplare. Mișcările persistă în timp ce copilul rămâne treaz, dar dispare în timpul somnului. Se pot produce neregularități în respirație, cum ar fi episoade de apnee și hiperventilație, deși respirația este, de obicei, normală în timpul somnului. Unele fete au, de asemenea, simptome autistice, cum ar fi pierderea interacțiunii sociale și comunicarea. Se pot produce iritabilități generale și nereguli de somn. Modelele de mers pe jos sunt instabile și inițierea activităților motorii poate fi dificilă. Creșterea întârziată a capului este de obicei observată în această etapă.

(3) **Etapa a III-a**, de asemenea, numită etapa de stabilizare sau etapa pseudo-staționară, începe, în general, la vârsta de 2 și 10 între și poate dura ani de zile. Apraxia, problemele motorii și crizele epileptice sunt proeminente în această etapă. Cu toate acestea, pot exista îmbunătățiri ale comportamentului, scăderea iritabilității, plânsul și caracteristicile autismului. Un individ din etapa a III-a poate prezenta un interes mai mare față de mediul înconjurător și poate să-și îmbunătățească nivelul de atenție și abilitățile de comunicare. Multe fete rămân în această etapă cea mai mare parte a vieții lor.

(4) **Etapa a IV-a** (ultima etapă), numită etapă a deteriorării tardive a motorului – poate dura ani sau zeci de ani și se caracterizează prin mobilitate redusă, slăbiciune musculară, spasticitate musculară cu rigiditate (rigiditate musculară cu spasme ocazionale), distonie (tonus muscular crescut cu posturing anormal a membrelor sau trunchiului) și scolioză (curbură a coloanei vertebrale), care sunt alte caracteristici importante. La fete, abilitatea de a merge poate fi pierdută. În general, nu există o scădere a abilităților cognitive, a comunicării sau a aptitudinilor de mână în stadiul IV. Mișcările repetate ale mâinilor pot scădea, iar capacitatea de a privi în general se îmbunătățește.

De ce unele cazuri sunt mai grave decât altele? Severitatea RS variază de la un individ la altul. Unele fete au o tulburare congenitală (apare înainte sau în timpul nașterii), în timp ce altele pot avea o regresie târzie sau simptome mai ușoare. *Se cunoaște că fetele au doua copii ale cromozomului X și au nevoie de o operație de copiere pentru a genera informații genetice. Cromozomul X are nevoie de dezactivare într-un proces suplimentar, numit X- cromozom inactivare, care are loc în mod aleatoriu, astfel încât fiecare celulă posedă un cromozom X-activ.* Severitatea RS la fete este în funcție de procentul de celule care au o copie normală a genei MECP2 după inactivarea cromozomului X, astfel: (1) dacă cromozomul X-dezactivat inhibă cromozomul X care poartă gena defect într-un număr mare de celule (simptomele tind să fie mai blande), (2) dar dacă, aceasta se întâmplă într-un procent mai mic, debutul tulburării poate apărea mai devreme și simptomele pot fi mai severe.

Tratamentul RS este posibil? Nu există nici un tratament pentru RS. Tratamentul pentru oricare tulburare este simptomatic, axându-se pe gestionarea simptomelor; și de susținere, necesitând o abordare multidisciplinară. Medicamentele pot fi necesare pentru ameliorarea respirației neregulate și a deficitelor motorii, iar medicamentele anticonvulsivante pot fi utilizate pentru controlul convulsiilor. Trebuie să fie monitorizată periodic scolioza și posibile anomalii ale inimii. Terapia ocupațională poate ajuta copiii să-și dezvolte abilitățile necesare pentru desfășurarea unei activități autonome (cum ar fi îmbrăcarea, hrănirea și practicarea muncii artistice sau artizanale), în timp ce terapia fizică și hidroterapia pot prelungi mobilitatea. Unii copii pot necesita echipamente speciale și asistență, cum ar fi brețele pentru a opri scolioza, orteze pentru a modifica mișcările mâinilor și programe nutriționale pentru a le ajuta să-și mențină greutatea adecvată. Pot fi, de asemenea, necesare servicii speciale academice, sociale, profesionale și de sprijin, în unele cazuri.

Deoarece drumul spre un diagnostic corect poate fi dificil și de durată, este foarte important să nu așteptați și să începeți terapia cât mai repede. Terapia se începe până la confirmarea diagnosticului final. Copilul va avea nevoie de un plan de intervenție personalizat care să corespundă nevoilor și caracteristicilor tulburării. Intervenția timpurie se începe la copiii cu vârsta cuprinsă între 0-3 ani, care prezintă un risc în dezvoltare sau au fost identificați având anumite întârzieri. Copilul poate beneficia de intervenție timpurie prin Direcția de Asistență Socială și Protecția Copilului,

precum și prin asociațiile, instituțiile partenere, dar și prin servicii acordate în mod privat în cabinete sau alte organizații.

Care este perspectiva persoanelor cu RS? În ciuda dificultăților simptomatologice, multe persoane cu RS continuă să supraviețuească până la vârsta medie și dincolo de aceasta. Deoarece tulburarea este rară, foarte puțin se cunoaște despre prognosticul pe termen lung și speranța de viață a acestor femei. În timp ce există femei în vârsta de 40 și 50 ani cu această tulburare, în prezent, nu este posibil să se facă estimări fiabile cu privire la speranța de viață peste vârsta de 40 de ani. Cu toate acestea, durata de viață a persoanelor care suferă de RS este redusă, pe contul complicațiilor. Este foarte probabil ca copilul să aibă convulsii prelungite sau repetate ca parte a RS. Medicul pediatru sau neurolog pediatru trebuie să propună un plan de "salvare" sau de urgență pentru a trata orice convulsie prelungită sau repetată care poate afecta starea copilului. Acest plan de salvare sau de urgență este important pentru copil. Din păcate, majoritatea băieților cu RS vor avea o durată de viață foarte scurtă. În cele din urmă, toate fetele cu RS au nevoie de îngrijire completă pe tot parcursul vieții lor.

Ce trebuie de făcut cu RS? Pacienții cu tulburări de neurodezvoltare, cum ar fi RS, precum și familiile acestora, au nevoie de măsuri care ameliorează calitatea vieții (QoL). Prin urmare, pacienții cu RS și familiile lor, trebuie să beneficieze de asistență medicală multidisciplinară care să poată identifica semnele clinice care afectează cel mai mult QoL. Obiectivul principal al echipei de lucru trebuie să se bazeze pe necesitatea de a oferi o imagine de ansamblu cuprinzătoare a subdimensionărilor privind QoL familiilor afectate de RS, incluzând atât părinții, cât și copiii, pentru a argumenta necesitatea considerării familiei cu un copil RS, ca un întreg. Luând în vedere faptul că, RS afectează în egală măsură dimensiunile fizice și psihologice ale QoL pacientului, după care urmează crizele epileptice și dimensiunea socială, în astfel de cazuri, controlul crizelor, intervențiile pentru îmbunătățirea contactului vizual și a concentrației, reducerea somnolenței și sporirea mobilității, vor obiectiviza măsurile întreprinse pentru ameliorarea calității vieții familiilor afectate de RS.

Ce să așteptați de la medicul dumneavoastră?

Medicul dumneavoastră vă poate pune întrebări, ca de ex.:

1. Când ați observat pentru prima dată comportamentul neobișnuit al copilului sau alte semne că ceva poate fi în neregulă?
2. Ce putea face copilul dumneavoastră înainte ca ea sau el să nu mai facă?
3. Cât de grave sunt semnele și simptomele copilului dumneavoastră? Se agravează progresiv?
4. Ce pare să îmbunătățească simptomele copilului?
5. Ce pare să agraveze simptomele copilului?
6. Medicul vă va pune întrebări suplimentare pe baza răspunsurilor dumneavoastră și a simptomelor și necesităților copilului dumneavoastră.
7. În caz de suspexie a RS medicul vă va face bilet de trimitere către specialistul neurolog pediatru.
8. În caz de confirmare a RS medicul vă va face un plan individual de monitorizare și de tratament.

BIBLIOGRAFIE:

1. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked mecp2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999; 23(2):185-8.
2. Anderson A, Wong K, Jacoby P, et al. Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us? *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9:87. doi: 10.1186/1750-1172-9-87
3. Appleton Richard. Sindromul Rett. 2016. <https://www.epilepsy.org.uk/info/syndromes/rett-syndrome/>
4. Becker A, Zhang P, Allmann L, et al. Poly(ADP-ribosylation) of methyl CpG binding protein 2 regulates chromatin structure. *J Biol Chem.* 2016; 291(17):9382.
5. 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):2292-300. doi: 10.1002/ajmg.a.37784. Epub 2016 Jun 3
6. Chapleau CA, Lane J, Pozzo-Miller L, et al. Evaluation of current pharmacological treatment options in the management of Rett syndrome: from the present to future therapeutic alternatives. *Curr Clin Pharmacol.* 2013; 8(4):358-69.
7. Corchón S, Carrillo-López I, Cauli O. Quality of life related to clinical features in patients with Rett syndrome and their parents: a systematic review. *Metab Brain Dis.* 2018; 33(6):1801-1810. doi: 10.1007/s11011-018-0316-1. Epub 2018 Sep 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30220073>
8. Djukic A, Holtzer R, Shinnar S, et al. Pharmacologic Treatment of Rett Syndrome With Glatiramer Acetate. *Pediatr Neurol* 2016; 61:51.
9. 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):856-63. doi: 10.1097/BRS.0000000000001399.
10. Dumitriu S, Klootwijk E, Issler N, Stanescu H. Analiza mutațiilor genei MECP2 la pacientele cu sindrom Rett din România. *Revista Romana de Medicina de Laborator.* 2013, 21(4): 437-445.
11. Evans JC, Archer HL, Colley JP, et al. Early onset seizures and Rett-like features associated with mutations in CDKL5. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13:1113–20.
12. A Guide to Your Child's Development. First Steps. Developmental Disabilities Council. Published by the Florida, 2017.
13. Ghiduri Terapeutice Psihiatrie Pediatrică. 2010. <https://fr.scribd.com/doc/172448110/Ghiduri-Terapeutice-Psihiatrie-Pediatrica>.
14. Gunilla Larsson. Rett syndrome, motor development, mobility and orthostatic reactions. Loss of function, difficulties and possibilities. Umea University Medical Dissertations, New Series No 1566. Department of Community Medicine and Rehabilitation, Physiotherapy Umea University, Sweden Umea. 2013, 84 p.
15. Gurneet Chahil, Pradeep C. Bollu. Rett Syndrome. Last Update: October 27, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482252/>
16. Jefferson A, Leonard H, Siafarikas A, et al. Clinical Guidelines for Management of Bone Health in Rett Syndrome Based on Expert Consensus and Available Evidence, Published: February 5, 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146824>
17. Keogh C, Pini G, Dyer AH, et al. Clinical and genetic Rett syndrome variants are defined by stable electrophysiological profiles. *BMC Pediatr.* 2018; 18(1):333. doi: 10.1186/s12887-018-1304-7. <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1304-7> (articol)
18. Killian JT, Lane JB, Lee HS, et al. Scoliosis in Rett Syndrome: Progression, Comorbidities, and Predictors. *Pediatr Neurol.* 2017; 70:20-25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.032. Epub 2017 Feb 7.
19. Lotan, M. Rett syndrome. Guidelines for individual intervention. *TheScientificWorldJOURNAL* 6. 2006; 1504–1516. DOI 10.1100/tsw.2006.252.
20. Lyst MJ, Bird A. Rett syndrome: a complex disorder with simple roots. *Nat Rev Genet.* 2015; 16:261–75.
21. Mangatt M, Wong K, Anderson B, Epstein A, Hodgetts S, Leonard H, Downs J. Prevalence and onset of comorbidities in the CDKL5 disorder differ from Rett syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11:39. doi: 10.1186/s13023-016-0418-y.

22. National Best Practice Management and Care Guidelines; Rett UK, 2013.
23. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Ann Neurol.* 2010; 68(6): 944–950. doi: 10.1002/ana.22124
24. Newson L, Gandhi A. Rett Syndrome. Last edited 2014. Certified by The Information Standard. <https://patient.info/doctor/rett-syndrome>
25. NHS. Sarizotan for respiratory symptoms associated Rett syndrome. NIHR Innovation Observatory Evidence Briefing: June 2018. <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/07/11805-Sarizotan-for-Rett-syndrome-V1.0-JU2018-NON-CONF.pdf>
26. NIH. Síndrome de Rett. 2016. https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/sindrome_de_rett.htm
27. Nissenkorn A, Levy-Drummer RS, Bondi O, et al. Epilepsy in Rett syndrome-lessons from the Rett networked database. *Epilepsia.* 2015; 56(4):569-76. doi: 10.1111/epi.12941. Epub 2015 Mar 19.
28. Pascariu LA, Popa MA, Stoia DC, Ancuța Coman. Ghid pentru parinti speciali. Asociația Copii și Zâne. Piața Plevnei, nr. 7, ap. 1 Timișoara, 2018. <https://www.copii-si-zane.ro/Ghidul-parintilor-speciali.pdf>
29. Percy AK, Lane J, Annese F, et al. When Rett syndrome is due to genes other than MECP2. *Transl Sci Rare Dis.* 2018; 3(1):49–53
30. Philippe C, Amsallem D, Francannet C, et al. Phenotypic variability in Rett syndrome associated with FOXP1 mutations in females. *J Med Genet.* 2010; 47:59–65.
31. Pini G, Bigoni S, Congiu L, et al. Rett syndrome: a wide clinical and autonomic picture. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1):132.
32. Pozzo-Miller L, Pati S, Percu AK. Rett Syndrome: Reaching for Clinical Trials. *Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*12(3) · April 2015. DOI: 10.1007/s13311-015-0353-y
33. Rett GAZETTE ett Accelerating Research. Empowering Families. CLINICAL TRIALS 101. 2017. <https://www.rettysyndrome.org/file/springsummer2017rettgazette.pdf>
34. Rett syndrome National Best Practice Management & Care Guidelines. 2013. <http://www.rettuk.org/wp-content/uploads/2015/03/Rett-UK-Management-Care-Guidelines.pdf>
35. Rett syndrome. Management & Care Guidelines. Available from: <http://www.rettuk.org/wpcontent/uploads/2015/03/Rett-UK-Management-Care-Guidelines.pdf> [Accessed on 4 June 2018]
36. RETT SYNDROME: Primary Care Guidelines. https://www.rettysyndrome.org/file/18---downloadable-docs/RSO_PrimaryCareGdlns_Final1919.pdf
37. Rett Syndrome. Epilepsy Action would like to thank Dr Richard Appleton, consultant paediatric neurologist at Alder Hey Children’s Hospital, Liverpool, UK for preparing this information. 2016. <https://www.epilepsy.org.uk/info/syndromes/rett-syndrome>
38. Ross Paul. Developing novel therapeutic strategies for Rett syndrome. 2016. Glasgow, G12 8QQ. http://encore.lib.gla.ac.uk/iii/encore/record/C__Rb3153263. <http://theses.gla.ac.uk.7306/>
39. Schultz RJ, Glaze DG. Rett syndrome: Treatment and prognosis. This topic last updated: May 10, 2018. <https://www.uptodate.com/contents/rett-syndrome-treatment-and-prognosis>
40. Shah RR, Bird AP. MeCP2 mutations: progress towards understanding and treating Rett syndrome. *Genome Med.* 2017; 9:17.
41. Singh J, Santosh P. Key issues in Rett syndrome: emotional, behavioural and autonomic dysregulation (EBAD) - a target for clinical trials. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2018; 13:128. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0873-8>
42. Takahashi S. Clinical features in Rett syndrome: MECP2-, CDKL5- and FOXP1- related disorders. *No To Hattatsu.* 2014; 46(2):117-20.
43. Tarquinio DC, Hou W, Neul JL, et al. The Changing Face of Survival in Rett Syndrome and MECP2-Related Disorders. *Pediatr Neurol* 2015; 53:402.
44. Боровикова НЮ, Бобылова МЮ. Современные подходы к терапии синдрома Ретта (обзор литературы). Р У С С К И Й ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ. 2015, ТОМ 10 / VOL. 10, 43-46. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-4-43-46