

Patient Care 2002; 29 (6): 17-23

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

## Klinische genetica (28): het Rettsyndroom

E. Smeets, Kinderarts/kinderneuroloog  
Dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts  
Dr. L.M.G.Curfs, Medisch psycholoog

Afdeling klinische genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Dr. J. Schrande, Kinderarts  
S. Schoenmakers, arts i.o

Academisch Ziekenhuis Maastricht

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior) Den Haag

Redactionele coördinatie:  
K. Wils

### Rettsyndroom (*Rett syndrome*)

Het Rettsyndroom is een ontwikkelingsstoornis van het zenuwstelsel die bijna uitsluitend voorkomt bij meisjes. Naast het Downsyndroom is het vermoedelijk de meest voorkomende oorzaak van mentale retardatie bij meisjes. De oorzaak is gesitueerd op de lange arm van het X-chromosoom. De prevalentie in Nederland wordt geschat op 1 op 10.000 meisjes. De ziekte wordt vaak verkeerd gediagnosticeerd. Sinds mutaties in het MECP2-gen kunnen worden opgespoord, is bevestiging bij de meeste meisjes mogelijk. Toch is het Rettsyndroom een klinische diagnose.

### EXPRESINFORMATIE

**Het Rettsyndroom wordt gekenmerkt door een ogenschijnlijk normale ontwikkeling gedurende de eerste 6 tot 18 maanden, waarna deze stagneert. Vervolgens treedt een echte regressie op met verlies van doelmatige handfunctie en het ontstaan van stereotiepe handbewegingen. Het beeld wordt vaak verkeerd geïnterpreteerd en de definitieve diagnose pas laat gesteld.**

### Kliniek

We onderscheiden 4 stadia in het ontstaan en de ontwikkeling van Rettsyndroom: de vroege stagnatiefase, de snelle destructiefase, de pseudo-stationaire fase en de laat-motorische deterioratiefase.

#### ● De vroege stagnatiefase (6-18 maanden)

Na een normale, ongecompliceerde zwangerschap ontwikkelt het meisje zich gedurende de eerste 6-18 maanden ogenschijnlijk normaal. De ontwikkeling komt tot stilstand, soms acuut maar meestal geleidelijk. Een acuut begin manifesteert zich in huilbuien, koortspieken en algemene malaise die aan oorontsteking, problemen met tanddoorbraak en zelfs meningitis doet denken. Het meisje heeft opeens geen interesse meer in personen of speelgoed. Deze periode van ontoestembare huilbuien kan dagen- of wekenlang aanhouden. Daarna is het kind plots heel anders en heeft het enkele vaardigheden verloren. Meestal is er evenwel een geleidelijke stagnering van de ontwikkeling – zowel van de motoriek als van de sociale adaptatie. Het babymeisje leert niet kruipen of wil niet gaan staan en wil alleen maar ‘billenschuiven’. Het oogcontact verandert en ze lijkt wat apathischer: de interesse voor spelletjes en omgeving neemt af. Het meisje kan episodisch met de handen wapperen of aan de haren plukken.

De hypotonie die eerder al bestond lijkt een belemmering te vormen bij het zich verder oprichten. De schedelgroei vertraagt en buigt af op de curve. Ze leert geen woordjes meer bij.

● **De snelle regressiefase (1,5 jaar-3 jaar)**

Deze fase wordt gekenmerkt door cognitieve en motorische regressie. Spraak en verworven motorische vaardigheden gaan verloren. Er ontstaan stereotiepe handbewegingen en hand-mondbewegingen. Deze bestaan uit handjes wassen, wrijven, wringen en klappen, meestal op de middellijn, maar soms ook naast het lichaam. Ze zijn een teken van min of meer volledige dyspraxie. Brokjes brood en een favoriet speeltje worden vaak nog wel gepakt, maar in feite verliest het meisje haar doelmatig en gericht handgebruik. De schedelomtrek ligt nu beneden de normale groeicurve.

Daarnaast ontstaan autistiforme kenmerken, doorslaapstoornissen, ademhalingsmoeilijkheden (hyperventilatie) en epileptische aanvallen. De autistiforme symptomen geven vaak ten onrechte aanleiding tot de diagnose infantiel autisme. De epilepsie wordt aanvankelijk onderschat als atypische absences. Pas wanneer zich veralgemeende tonische of tonisch-klonische aanvallen voordoen, wordt duidelijker dat het om epilepsie gaat. Diagnosen als fenylketonurie, het syndroom van West (salaamkrampen) en encefalitis worden soms vermoed. Ook wordt soms getwijfeld aan het gehoor.

### Casus

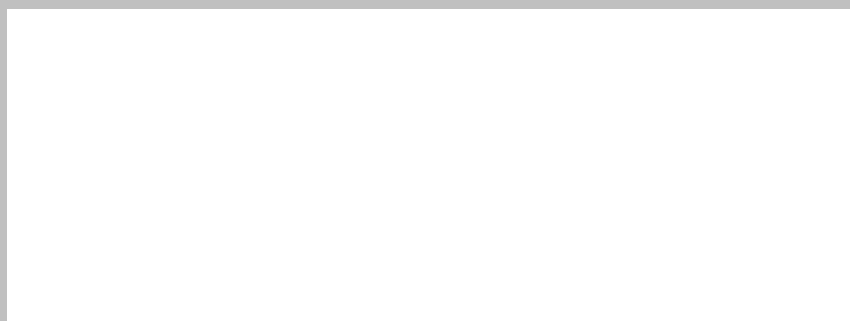
Annemie, geboren in 1982, was 10 maanden toen ze ontroostbare huilbuien kreeg, zowel overdag als 's nachts. Ze was het eerste kind en de ouders dachten dat Annemie pijn had door een oorontsteking of een tanddoorbraak. Tegelijk maakte zij maar weinig vorderingen in haar ontwikkeling. Ze kon goed zitten maar wilde niet verder in het leren kruipen of staan. Ze was ruim een jaar toen haar moeder een kinderarts raadpleegde.

Annemie hilde toen al niet meer zoveel. Ze keek je erg doordringend aan en maakte proestende geluidjes. Ze kon goed grijpen, zelfs met pincetgreep, maar leek het aangeboden speeltje niet echt te onderzoeken. Haar schedelomtrek bleek in de maanden daarop meer en meer naar beneden af te buigen. Ondertussen werden enkele onderzoeken verricht naar de eventuele oorzaak van wat de kinderarts bestempelde als een stilstand en mogelijke knik in haar ontwikkeling. Er werd onder meer gedacht aan fenylketonurie.

Toen Annemie 13-14 maanden oud was werd ze naar het academisch ziekenhuis verwezen. Daar werd later de diagnose Rettsyndroom gesteld. Vanaf toen ging 'de hele film rollen'. Annemie werd stil en wat afwezig, en speelde niet meer – tenzij met een plastic zakje. Ze begon haar vingertjes in de vreemdste posities te plooiën en te wringen. Ondertussen werd het proesten steeds heviger. Dit begon al zodra ze wakker werd.

In haar derde levensjaar ontwikkelde ze de typische handstereotypen, het tandenknarsen, en het hyperventileren met opgeblazen buik. Haar schedelomtrek kwam nu onder de P3 te liggen. Boven de vier jaar kreeg ze epilepsie die niet makkelijk onder controle te krijgen was. Annemie had minstens om de andere dag aanvallen, vaak 's morgens bij het ontwaken. Haar groei bleef onder de verwachting. Kauwen deed ze allang niet meer en ook het slikken ging niet zo vlot. Toch had ze nooit een sonde nodig. Wel kreeg ze voedingssupplement in de vorm van eiwitrijke drankjes. Haar voeten knikten door de verkorting van de pezen en haar rug ging op een bepaald moment angstvallig snel in een S-bocht. Dit alles werd duidelijker in de puberteitsjaren.

Uiteindelijk werd ze op 16-jarige leeftijd aan de rug geopereerd met wervelfusie en het inbrengen van een staaf. Ondanks enkele bange momenten voor en na heeft Annemie dit goed doorstaan. Nu is ze een volwassen vrouw in een rolstoel, die op de haar bekende mensen gericht is met een vriendelijk en interactief oogcontact. Haar handen zijn wat rustiger geworden en ze proest ook minder. Ze heeft veel behoefte aan rust en slaap maar is er bij tal van activiteiten vooral buitenshuis graag bij. Alleen de epilepsie zorgt nog meerdere malen per week voor onrust en ongemak.



### • De pseudo-stationaire fase (2 jaar-10 jaar)

Er treedt enige stabilisatie op. Het meisje lijkt te 'ontwaken': het oogcontact verbetert, de autistiforme trekken nemen af. Ze is nu duidelijk ernstig mentaal geretardeerd en praat meestal niet meer. De rompataxie is in deze fase het duidelijkst. Sommige meisjes leren in deze fase toch zelfstandig te lopen. De apraxie en stereotiepe handbewegingen, de groeivertraging en de afbuigende schedelomtrek, de ademhalingsmoeilijkheden (hijgen, hyperventilatie, apneu, blauw worden), en de convulsies staan sterk op de voorgrond. Het happen naar lucht en de aanvallen van cyanose worden soms verkeerd geïnterpreteerd als epileptische aanvallen.

Diagnosen als encefalopathie (wel of niet progressief) en Angelmansyndroom worden in deze fase regelmatig gesteld. Maar voor wie vertrouwd is met de symptomen, is het Rettsyndroom rond de leeftijd van 4-5 jaar zeer duidelijk en makkelijk te herkennen.

### **Genetische basis van het Rettsyndroom MECP2-gen**

In 1999 ontdekte men dat mutaties in het MECP2-gen aan de basis liggen van het Rettsyndroom. Het MECP2-gen bevindt zich op de lange arm van het X-chromosoom (Xq28) en bestaat uit 4 exonen. De coderende sequenties liggen in exon 2, exon 3 en exon 4. Het gen codeert voor het methyl-CpG-bindend proteïne 2, ook wel het MeCP2-eiwit genaamd.

Het MeCP2-eiwit is een DNA-bindend proteïne dat in alle lichaamcellen aanwezig is en in de hersenen in hoge concentraties voorkomt. Het is opgebouwd uit een methyl-CpG-bindend domein (MBD), een transcriptierepressiedomein (TRD) en twee nucleaire lokalisatiesignalen (NLS), en eindigt met een terminaal C-segment. Het coderende deel van het MBD is verdeeld over exon 3 en exon 4, terwijl het coderende deel van het TRD geheel in exon 4 is gelegen. Het MeCP2-eiwit bindt met zijn MBD aan specifieke plaatsen binnen het DNA, terwijl het TRD ervoor zorgt dat het betreffende stuk en het omringende DNA niet meer toegankelijk zijn. De NLS zorgen voor het transport van MeCP2 in de nucleus.

Deze interacties resulteren in een repressie van transcriptie, die nodig is om de ruis van het omgevende DNA uit te schakelen en de targetgenen tot expressie te brengen. Vermoedelijk zorgen de mutaties voor een instabiel eiwit, dat sneller degradeert en minder lang zijn werking kan uitoefenen, waardoor het niet optimaal kan functioneren. Dit leidt tot onvoldoende onderdrukking en vervolgens tot overexpressie van een aantal genen, wat een potentieel beschadigend effect heeft op het zich ontwikkelende centrale zenuwstelsel.

Dit mechanisme stemt overeen met neuropathologische bevindingen die aantonen dat de hersenen het meest onderontwikkelde orgaan zijn bij meisjes met het Rettsyndroom. De hersenen blijken in verhouding tot de lengte van de meisjes geringer te zijn in gewicht en omvang. Recent ontdekte men ook dat MeCP2-expressie significant hoger is in weefsel van het centraal zenuwstelsel dan in weefsel van het niet-centraal zenuwstelsel en dat MECP2-mutaties vermoedelijk alleen duidelijk worden in CZS-cellen die een zeer hoge MeCP2-expressie vertonen.

### • De laat-motorische deterioratiefase (> 10 jaar)

Het kind bereikt een soort plateau. De epilepsie wordt geleidelijk minder problematisch of is goed reguleerbaar met medicijnen. De ademhalingsmoeilijkheden lijken af te nemen in intensiteit en ernst. Het kind spreekt niet meer. Uiteindelijk ontstaat een beeld van een complex meervoudige handicap met para- tot tetraplegie en rolstoelafhankelijkheid, kleine gestalte met abiotrofie, en hypotrofie van de ledematen met voetdeformatie en scoliose. Alle patiënten behouden visueel contact, zelfs in de meest ernstige gevallen. Vroeger werd vaak gedacht aan een onbekende degeneratieve ziekte. Eenderde van de patiënten overlijdt in de eerste twee decennia van het leven. Longontsteking en slaapapneu zijn de meest voorkomende doodsoorzaken.

### **EXPRESINFORMATIE**

**Het Rettsyndroom kent een aantal varianten, zoals de forme fruste en de congenitale vorm. Een vroege diagnose is van belang met het oog op een goede begeleiding en opvang van het kind. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.**

### **Diagnose en varianten**

De diagnose Rettsyndroom wordt gesteld als voldaan is aan een aantal inclusiecriteria die zijn opgesteld vanuit een internationale consensus.

Op het klassieke Rettsyndroom bestaan ook varianten. De forme fruste kent een milder verloop en is meer gespreid in de tijd. De patiënten blijven ambulante en hun handfunctie gaat niet volledig verloren. De schedelomtrek buigt niet of niet zo snel af, en de rug- en voetdeformatie zijn niet zo ernstig.

Als het kind in twee woordzinnnetjes en met beperkte woordenschat toch verstaanbaar blijft praten, gaat het om de variant met bewaarde spraak.

Bij de congenitale vorm is de ontwikkeling vanaf de geboorte afwijkend. Bij de variant met een laat begin treden stagnatie en regressie op boven de leeftijd van vier jaar. De variant met vroege epilepsie vangt aan met ernstige zuigelingenepilepsie. Vroeger bleef de diagnose bij deze varianten vaak tentatief tot aan de leeftijd van 11-13 jaar, wanneer het klinisch beeld in zijn geheel duidelijk aan de klinische criteria voldeed. Ten slotte behoren ook het Rettsyndroom bij jongens en mannen tot de varianten (zie ook 'Mannen met de Rettmutatie').

### **Mannen met de Rettmutatie**

Het Rettsyndroom wordt beschouwd als een ziekte die alleen voorkomt bij vrouwen en dodelijk is voor personen van het mannelijk geslacht. Recentelijk is bij een aantal levende jongens en mannen evenwel een MECP2-mutatie aangetoond. Zij hebben diverse fenotypen. Ondanks de verschillen in klinisch beeld, zijn ze onder te verdelen in 4 groepen.

- De grootste groep bestaat uit **mannen met een (ernstige) mentale retardatie en geassocieerde neurologische problematiek**, zoals tremoren, spasticiteit, hyper- en hypotonie, hyperreflexie en spraakproblemen.
- **Jongens met congenitale encefalopathie** hebben vlak na de geboorte ernstige ademhalingsproblemen, hypotonie en vaak gastro-oesofagale reflux. Zij overlijden voor het tweede levensjaar. In hun families komt een vrouw met het Rettsyndroom voor.
- **Jongens die een numerieke afwijking van het X-chromosoom hebben** (Klinefeltersyndroom of een mozaïcisme), en een typisch beeld van Rettsyndroom vertonen.
- **Jongens die een fenotype van het Rettsyndroom vertonen** en een normaal karyotype hebben.

### **Polikliniek Rettsyndroom in Maastricht en Eindhoven**

Net zoals in vele andere landen bestaat in Nederland een actieve ouder- en patiëntenvereniging voor het Rettsyndroom. Onder verantwoordelijkheid van het Rett Syndroom Netwerk Nederland wordt enkele malen per jaar een nieuwsbrief uitgebracht. Het Rett Syndroom Netwerk Nederland is aangesloten bij de Federatie van Ouderverenigingen. In samenwerking met de Federatie van Ouderverenigingen zijn informatieboekjes, brochures en een voorlichtingsvideo over het syndroom uitgebracht. In de nieuwsbrief is behalve voor de verhalen van ouders ook aandacht voor wetenschappelijke ontwikkelingen.

In het Maastrichtse klinisch-genetisch centrum bestaat al langere tijd een multidisciplinair spreekuur voor specifieke patiëntgroepen. Een nieuwe belangrijke ontwikkeling voor Nederland is de start van de specifieke polikliniek Rettsyndroom voor kinderen en volwassenen met het Rettsyndroom. Deze polikliniek is mede op verzoek en in samenwerking met de Nederlandse oudervereniging vanuit het klinisch-genetisch centrum Maastricht opgezet. Naast andere specialisten is hier kinderarts/kinderneuroloog E. Smeets werkzaam, die al vele jaren actief is op het gebied van klinische hulpverlening rond het Rettsyndroom. Momenteel verricht hij in Nederland en België onderzoek naar de diverse klinische kenmerken van het Rettsyndroom bij kinderen en volwassenen. Een aantal malen per jaar kunnen ouders met hun kinderen aan een multidisciplinair team hun vragen voorleggen over diagnostiek, begeleiding en opvang. Vanwege bereikbaarheid en toegankelijkheid wordt de poli op verschillende locaties gehouden, onder meer in het behandelcentrum voor meervoudig gehandicapten van de Stichting Zonhove in de provincie Brabant.

---

Federatie van Ouderverenigingen: [www.fvo.nl](http://www.fvo.nl)

Rett Syndroom Netwerk Nederland: [www.rett.nl](http://www.rett.nl)

## Andreas Rett

Andreas Rett was een Oostenrijkse kinderarts met speciale belangstelling voor de zorg van de verstandelijk gehandicapten. Hij werd geboren in 1924 in Fürth, Beieren, en studeerde geneeskunde in Innsbruck. Zijn studie werd onderbroken door de Tweede Wereldoorlog, en na twee keer gewond te zijn geraakt, kon hij het leger verlaten en zijn studie hervatten.

Zijn opleiding tot kinderarts kreeg hij in Wenen en later in Zürich, onder leiding van Guido Fanconi. In 1955 werd hij hoofd van een instituut voor verstandelijk gehandicapte kinderen in het Oostenrijkse Linz, waar hij de aandoening onderkende die nu zijn naam draagt. In 1967 werd hij docent neurologie en pediatrie aan de universiteit van Wenen en werd hij tot hoofd benoemd van het Ludwig Bolsmann Instituut voor research bij kinderen met hersenaandoeningen. In 1973 werd hij *associate* professor aan de universiteit in Wenen.

Rett was altijd erg toegewijd aan zijn patiënten en hun welbevinden ging hem zeer ter harte. Naast al zijn klinisch werk publiceerde hij meer dan 250 artikelen, de meeste in de Duitse literatuur. Ook internationaal ontving hij erkenning. Zo kreeg hij in 1990 een belangrijke onderscheiding van de *International Association for the Scientific Study of Mental Retardation*. In de jaren tachtig kreeg hij medische problemen (aan het hart en later een CVA). Desondanks bleef hij zeer betrokken bij de meisjes met de aandoening die hij beschreef en in 1995 was hij nog aanwezig op een meeting over het syndroom. Andreas Rett overleed in 1997, 73 jaar oud.

De observaties van Rett dateren uit de lente van 1965. Twee moeders hielden hun kinderen op schoot terwijl zij in de wachtkamer zaten. Beide kinderen waren al bij Rett bekend vanwege epilepsie. Het viel hem opeens op dat beide meisjes eenzelfde patroon van handwasbewegingen vertoonden. Ook hadden zij dezelfde gelaatsuitdrukking, dezelfde zwakke musculatuur en stereotypieën. In 1966 beschreef Rett dit ziektebeeld in een Duitstalig tijdschrift, maar de publicatie kreeg weinig aandacht. Hij maakte een film die hij op verschillende congressen vertoonde. De aandoening werd in Europa herkend en in 1972 beschreven Leiber en Olbrich de ziekte in hun catalogus van syndromen als het Rettsyndroom. Brede acceptatie van het ziektebeeld volgde pas in 1983, toen Hagberg en collega's 35 meisjes beschreven in een Engelstalig artikel. Sindsdien is de aandoening wereldwijd en bij alle etnische herkomsten herkend.

Inmiddels zijn er wereldwijd vele verenigingen voor patiënten met het Rettsyndroom opgericht en is de kennis over deze aandoening enorm toegenomen.

---

### Aanbevolen lectuur:

Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983;14:471-479.

Rett A. Rett syndrome: history and general overview. *Am J Med Genet* 1986;24 Suppl 1:21-25.

## Medische begeleiding en aanpak

Een zo vroeg mogelijke diagnose is belangrijk voor zowel het kind als de ouders: het kind kan goed worden gevolgd, begeleid en opgevangen worden, en de ouders kunnen beter worden voorgelicht over de conditie en toekomst van hun kind.

Het Rettsyndroom is totnogtoe vooral bij kinderartsen en kinderneurologen goed bekend. Nu de kinderen die in de jaren tachtig zijn gediagnosticeerd ouder worden, dient zich een probleem aan van kennisoverdracht tussen de pediatrie en de volwassen geneeskunde. Vooral de diagnostiek van en zorg voor oudere vrouwen bij wie het syndroom nog niet is onderkend, en die vaak in instellingen verblijven, is problematisch.

De behandeling is tot op heden symptomatisch en ondersteunend. In elk zorgplan kijkt men naar ieders individuele noden. Ademhalingsstoornissen, epilepsie, scoliose, algemene voedingstoestand, voetdeformaties en trofische stoornissen eisen de meeste medische aandacht op. Stimulering van de ontwikkeling en een individuele therapeutische benadering door de fysiotherapeut en de muziektherapeut worden gericht op de resterende cognitieve en sociale vaardigheden. Bij dit alles moet de omgeving vooral rekening houden met de bijzondere manier van contact nemen: patiënten hebben soms veel tijd nodig om hun respons te laten blijken in een interactie met verzorgers, opvoeders en ouders. Met de jaren worden veel ouders specialisten in het leren begrijpen van de behoeften van hun dochters.

## EXPRESINFORMATIE

**Meisjes met het Rettsyndroom zijn in de regel de enige patiënten in hun familie. In meer dan 95% van de gevallen komt het Rettsyndroom sporadisch voor. Toch is het raadzaam om de moeder op de betreffende mutatie te onderzoeken.**



Moeder 'pratend' met dochter

### Oorzaak

In 1999 werd ontdekt dat mutaties in het MECP2-gen de oorzaak waren van het Rettsyndroom. Het MECP2-gen ligt op de lange arm van het X-chromosoom (Xq28) en bestaat uit 4 exonen. In meer dan 80% van de gevallen van het klassieke Rettsyndroom en in meer dan 60% van de atypische gevallen zijn MECP2-mutaties geïdentificeerd. Bij 20-25% van de gevallen zijn (nog) geen MECP2-mutaties gevonden maar het is zeer onwaarschijnlijk dat het Rettsyndroom nog door een ander gen wordt veroorzaakt. Zie ook 'De genetische basis van het Rettsyndroom'.

### Erfelijkheidsadviesing

Meisjes met het syndroom van Rett zijn in de regel de enige patiënten in hun familie. Soms komt de aandoening evenwel familiair voor of overlijdt een broertje met het beeld van progressieve encefalopathie. De ontdekking van het MECP2-gen lost dan een aantal vragen op.

In meer dan 95% van de gevallen komt het Rettsyndroom sporadisch voor, als gevolg van een de novo MECP2-mutatie. Toch is het raadzaam om de moeder op de betreffende mutatie te onderzoeken. In de literatuur zijn een aantal gevallen beschreven waar de moeder een asymptomatische draagster van de mutatie bleek te zijn. Deze mogelijkheid kan uitgesloten worden met DNA-onderzoek van de maternale X-chromosomen. Als dit onderzoek normaal is, bestaat er nog een kleine kans op een kiemcelmozaïcisme. Dat betekent dat het herhalingsrisico laag is, zij het iets verhoogd (< 0,1 %); er is een indicatie om prenatale diagnostiek aan te bieden in een volgende zwangerschap.

Blijkt uit het DNA-onderzoek dat de moeder een asymptomatische draagster is van een MECP2-mutatie, dan geldt een herhalingsrisico van 50% bij elke zwangerschap. Deze moeders komen uiteraard in aanmerking voor prenatale diagnostiek.

### Epiloog

Het Rettsyndroom is een ernstige aandoening die vooral schijnbaar gezonde meisjes op zeer jonge leeftijd treft. Dankzij een groeiende kennis van het klinisch beeld wordt de diagnose op steeds jongere leeftijd gesteld. Ter bevestiging kan DNA-mutatieanalyse van het MECP2-gen worden verricht. Veel ondersteuning en begeleiding van het kind en de ouders is nodig, niet alleen in medische maar ook in psychosociale zin en bij het zoeken naar de beste opvang en begeleiding. De huisarts kan hierin een belangrijke rol spelen.

### Aanbevolen lectuur:

Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MeCP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999;23:185-188.

Armstrong DD, Dunn JK, Schultz RJ, Herbert DA, Glaze DG, Motil KJ. Organ growth in Rett syndrome: a postmortem examination analysis. *Pediatr Neurol* 1999;20:125-129.

Chandler SP, Guschin Dmitry, Landsberger N, Wolffe AP. The methyl-CpG binding transcriptional repressor MeCP2 stably associates with nucleosomal DNA. *Biochem* 1999;38:7008-7018.

Couvert P, Bienvenu T, Aquaviva C, Poirier K, Moraine C, Gendrot C, Verloes A, Andres C, Le Fevre AC, Souville I, Steffann, Des Portes V, Ropers HH, Yntema HG, Fryns JP, Briault S, Chelly J, Cherif B. MeCP2 is highly muted in X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet* 2001;10:941-946.

Hagberg B, Witt-Bergstrom I. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet* 1986;suppl:47-59.

Kerr A, Witt Engerstrom I, eds. Rett Disorders and the Developing Brain. Oxford University Press, 2001. ISBN 0 19 263083 0.

The Rett syndrome Diagnostic Working Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:425-428.

Barbro Lindberg Rett Syndroom: een praktische handleiding voor ouders, begeleiders en therapeuten uitgegeven door de Belgische Rett syndroom vereniging 1993.

Rettsyndroom. Uitgave van de Federatie van Ouderverenigingen. 2001. ISBN 90-74943-66-7. Bohn, Stafleu en van Loghum.

De auteurs danken de familie van Annetje voor hun medewerking aan de casus.

### Adres voor correspondentie

Dr. C. Schrandt-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts  
Afdeling Klinische Genetica  
Academisch Ziekenhuis Maastricht  
Postbus 1475, 6201 BL Maastricht  
e-mail: [connie.schrandt@gen.unimaas.nl](mailto:connie.schrandt@gen.unimaas.nl)

### **Ingekomen reactie op Klinische Genetica (19): Hemofilie, *Patient Care* september 2001:61-67.**

In het artikel geven de auteurs aan dat hepatitis C een grote dreiging vormt onder hemofiliepatiënten. Als mogelijke behandeling wordt interferon alfa genoemd met de vermelding dat de therapie in 10 - 20% van de gevallen een "sustained response" geeft, terwijl het middel gepaard gaat met een sterk verhoogd risico op levercirrose en hepatocellulair carcinoom.

De fabrikant van o.a. interferon alfa, de firma Schering-Plough, reageerde hierop middels schrijven van mevr. Béatrice Smits van Oyen, business manager hepatitis. Zij geeft aan dat er zeer positieve ontwikkelingen in de afgelopen jaren zijn geweest in de behandelingsmogelijkheden van hepatitis C. Zo is drie jaar geleden ribavirine toegevoegd aan de behandelingen en is begin 2001 PegIntron geïntroduceerd (een gepegyleerde vorm van interferon alfa), waardoor de blijvende responsresultaten gestegen zijn naar 61%. Ook de blijvende respons van de genotype 1 variant is enorm toegenomen en ligt momenteel op 48%. Therapietrouw is hierbij zeer belangrijk.

De auteurs van het artikel zijn dus te negatief geweest over de behandeling. Ook zijn zij te negatief geweest over de complicaties van het middel omdat interferon alfa juist gegeven wordt om levercirrose en hepatocellulair carcinoom te voorkomen.

De auteurs danken de firma Schering-Plough voor het attenderen op deze betere behandelingsmogelijkheid van hepatitis C en geven deze informatie ook graag door aan de lezers van *Patient Care*.

Wel wensen de auteurs erop te wijzen dat de wetenschappelijke publicaties omtrent klinische ervaringen met gepegyleerde vormen van interferon alfa, ook in de vakliteratuur, pas verschijnen vanaf de tweede helft van 2001. Zo wordt begrijpelijk dat in een eerder basaal artikel, gepubliceerd in *Patient Care* in september 2001, deze nieuwe bevindingen nog niet aan de orde zijn gekomen. Ter compensatie willen we hierachter een beperkte bloemlezing van recente publicaties betreffende deze therapeutische aanwinst toevoegen.

Connie Schrandt-Stumpel (klinisch geneticus), Valère Goossens (arts-microbioloog) en Ger Koek (internist-hepatoloog), Academisch Ziekenhuis Maastricht.

#### **Literatuur:**

- Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK; The Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001 Aug;34(2):395-403.
- Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001 Sept 22;358:958-965.
- Niederau C. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C. Practical recommendations and new developments. *Med Klin* 2001 Oct 15;96(10):599-607.
- Patel K, McHutchinson J. Peginterferon alpha-2b: a new approach to improving response in hepatitis C patients. *Expert Opin Pharmacother* 2001 Aug;2(8):1307-1315.
- Perry CM, Jarvis B. Peginterferon-alpha-2a (40 kD): a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2001;61(15):2263-2288.
- Zeuzem S, Heathcote JE, Martin N, Nieforth K, Modi M. Peginterferon alfa-2a (40kDa) monotherapy: a novel agent for chronic hepatitis C therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 Dec;10(12):2201-2213.