

## **Sindrom Rett**

**Nanda Sari Nuralita, Mked(KJ), SpKJ**

*Departemen Ilmu Kesehatan Jiwa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah  
Sumatera Utara*

### **Pendahuluan**

Perkembangan yang terlambat sering digunakan untuk menggambarkan anak-anak dibawah umur 5 tahun dengan menunjukkan keterlambatan secara signifikan dalam menunjukkan kemampuan ketrampilan motorik kasar dan halus, kemampuan berbicara dan bahasa, fungsi kognisi, sosial, ketrampilan pribadi, dan kemampuan untuk melakukan kegiatan sehari-hari.<sup>1</sup>

Istilah retardasi mental sering disinonimkan dengan perkembangan yang terlambat, tetapi juga harus divalidasi dengan *intelligence test* (tes IQ). Retardasi mental mempengaruhi sekitar 1 sampai 2 persen dari populasi umum. Penyebab gangguan retardasi mental yang berat, dapat diidentifikasi pada 60 hingga 70 persen dari kasus dan kebanyakan berhubungan dengan kelainan genetik yang mengubah perkembangan dan fungsi otak, sehingga menimbulkan penyimpangan pada fungsi kognitif, tingkah laku, dan fisik. Gangguan retardasi mental yang sering ditemui antara lain fragile x, sindrom rett, dan sindrom prader-wili.<sup>1</sup>

Sindrom rett sejauh ini hanya dilaporkan terjadi pada anak perempuan, yang telah dirinci dasar onsetnya, perjalanan penyakitnya, serta pola gejalanya. Secara khas ditemukan bahwa di samping suatu pola perkembangan awal yang normal atau mendekati normal terdapat suatu kehilangan ketrampilan gerakan tangan yang telah didapat, sebagian atau menyeluruh dan kemampuan berbicara, bersamaan dengan terdapatnya kemunduran/ perlambatan pertumbuhan kepala, yang biasanya terjadi sekitar usia 7 sampai 24 bulan.<sup>2</sup> Gejala yang khas adalah, gerakan tangan seperti memeras sesuatu yang stereotipik, hiperventilasi, serta hilangnya kemampuan untuk gerakan tangan yang bertujuan. Perkembangan fungsi sosialisasi dan bermain terhenti pada usia 2 atau 3 tahun pertama, tetapi perhatian sosial cenderung untuk tetap dipertahankan. Pada usia menengah anak terdapat ataksia tubuh, apraksia, disertai skoliosis atau kifoskoliosis, dan kadang terdapat koreoatetosis. Selalu terjadi suatu dampak gangguan jiwa yang berat, pertama berkembang pada masa kanak awal atau menengah.<sup>2,3</sup>

***Tujuan penulisan referat ini akan membahas mengenai sejarah, definisi, epidemiologi, etiologi, gejala klinis, diagnosis, neuropatologi, kimia saraf, diagnosis banding, prognosis, dan pengobatan pada sindrom Rett.***

### **Sejarah**

Ditahun 1966 Andreas Rett, seorang dokter Austria, mengenali suatu sindroma pada 22 anak perempuan yang tampaknya memiliki perkembangan normal selama periode sekurang – kurangnya enam bulan, diikuti oleh pemburukan perkembangan yang menakutkan.<sup>4</sup> Pada mulanya ia melaporkan suatu penemuan klinis dan berkarakteristik, seperti ataksia, apraksia, kesulitan bernafas, gambaran EEG yang abnormal, dan kejang. Andreas Rett juga menemukan beberapa gejala yang menyerupai gejala autisme. Setelah itu, Bengt

Hagbert dan teman – temannya melaporkan penemuan yang sama setelah mengamati gejala ini pada 35 kasus anak perempuan, dan sindrom rett menjadi lebih dikenal ketika Hagberg dan teman – temannya mempublikasikan ke dalam bahasa Inggris pada tahun 1983.<sup>3</sup>

### **Definisi**

Sindrom rett adalah suatu gangguan perkembangan serius dan secara umum mempengaruhi sistem saraf pusat. Baru – baru ini sindrom rett dihubungkan dengan mutasi pada gen MeCP2, dengan kode methyl-CpG-binding protein 2 dan berlokasi pada lengan panjang kromosom X, pada regio Xq28.<sup>5,6</sup> Sindrom Rett merupakan gangguan neurodegeneratif yang progresif diikuti dengan tingkah laku autistik, demensia, ataksia, hilangnya penggunaan tangan yang bertujuan dengan pergerakan tangan yang stereotipik, kejang, dan perlambatan pertumbuhan lingkaran kepala disertai retardasi mental.<sup>6,7</sup> Gangguan ini jarang terjadi pada anak laki – laki.<sup>7</sup>

### **Epidemiologi**

Sindrom rett, pertama kali ditemukan pada tahun 1966, sekarang diketahui sebagai penyebab retardasi mental pada anak – anak perempuan dan wanita, dengan tingkat prevalensi 1:10.000 sampai 1:13.000. (laki – laki dengan riwayat genetik sindrom rett biasanya tidak bertahan hidup setelah kelahiran). Hal ini dikarakteristikan dengan perkembangan yang normal pada enam bulan hingga 18 bulan pertama setelah kelahiran. Setelah itu, terjadi perlambatan pada perkembangan kranial dan terjadi agitasi yang ekstrim disertai pergerakan yang tidak disadari pada seluruh bagian tubuh, termasuk pada lidah. Episode ini kemudian diikuti dengan regresi atau hilangnya fungsi kognitif dan ketrampilan motorik (contohnya meraih benda, berdiri) dari hari kehari, minggu, hingga bulan. Hilangnya fungsi komunikasi (seperti hilangnya kemampuan untuk berbicara dan memahami kata – kata tunggal/ frasa atau bernuansa ocehan yang awalnya dipelajari), kemunduran ketrampilan sosial (misalnya tersenyum), hilangnya kontak mata, dan perkembangan sifat iritabel yang mendalam.<sup>1</sup>

### **Etiologi**

Penyebab sindrom rett tidak diketahui, walaupun perjalanan penyakit yang memburuk secara progresif setelah periode awal yang normal adalah sesuai dengan gangguan metabolik. Kemungkinan bahwa gangguan Rett memiliki dasar genetik, karena hanya ditemukan pada anak perempuan, dan laporan kasus sejauh ini menyatakan adanya kesesuaian lengkap pada kembar monozigotik.<sup>4</sup>

### **Gejala Klinis**

Selama lima bulan pertama setelah lahir, bayi memiliki ketrampilan motorik yang sesuai dengan usia, lingkaran kepala yang normal, dan pertumbuhan yang normal. Interaksi sosial menunjukkan kualitas timbal balik yang diharapkan. Pada umur 6 bulan sampai 2 tahun, anak – anak mengalami ensefalopati progresif, perkembangan yang melambat, dengan sejumlah ciri karakteristik.<sup>4,6</sup> Tanda – tanda seringkali berupa hilangnya gerakan tangan yang bertujuan, yang digantikan oleh gerakan stereotipik, seperti memutir tangan, hilangnya bicara yang sebelumnya telah didapatkan, retardasi psikomotor, dan ataksia. Gerakan stereotipik lain pada tangan dapat terjadi, seperti menjilat atau menggigit jari dan

gerakan menepuk atau menjentik. Pertumbuhan lingkaran kepala melambat, yang menyebabkan mikrosefali. Semua ketrampilan bahasa hilang, dan ketrampilan komunikatif reseptif maupun ekspresif dan sosial tampaknya mendatar pada tingkat perkembangan antara 6 bulan dan 1 tahun.<sup>4</sup> Anak perempuan dengan sindrom rett juga menunjukkan gambaran elektrokardiographi (EKG) yang tidak normal dengan meningkatnya umur, perpanjangan interval QT, dan gelombang T yang tidak normal.<sup>6</sup>

Ciri penyerta adalah kejang pada sampai 75 persen anak yang terkena dan pada pemeriksaan EEG dengan pelepasan epileptiform pada hampir semua anak kecil dengan sindrom rett, walaupun tidak adanya kejang klinis. Ciri penyerta tambahan adalah pernafasan yang tidak teratur, dengan episode hiperventilasi, apnea, dan menahan nafas. Gangguan bernafas terjadi pada sebagian besar pasien saat mereka terjaga, selama tidur pernafasan biasanya menjadi normal.<sup>4</sup> Banyak pasien dengan sindrom rett juga menderita skoliosis. Saat gangguan memberat, tonus otot tampaknya meningkat dari kondisi hipotonik pada awalnya mejadi spatisitas sampai rigiditas.<sup>4,8</sup> Walaupun anak – anak dengan sindrom rett dapat hidup selama lebih dari satu dekade dari onset gangguan, setelah 10 tahun gangguan, banyak pasien yang hidup di atas kursi roda, dengan kelemahan otot, dan hampir tidak ada kemampuan berbahasa. Ketrampilan komunikasi reseptif, ekspresif, dan sosialisasi jangka panjang tetap pada tingkat perkembangan yang kurang dari 1 tahun.<sup>4</sup>

### **Diagnosis**

Diagnosis dari sindrom Rett dibuat berdasarkan gejala medis dan pemeriksaan neurologis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan darah dengan mengidentifikasi mutasi pada gen MECP2.<sup>1,7</sup> Gen yang bermutasi mencegah produksi protein secara normal yang ditemukan pada nukleus dari setiap neuron.<sup>1</sup>

### **Tabel.1 Kriteria diagnostik untuk sindrom rett berdasarkan DSM IV-TR<sup>4</sup>**

- A. Didapati :
1. Perkembangan prenatal dan perinatal yang normal
  2. Perkembangan psikomotor yang normal selama lima bulan pertama setelah lahir
  3. Lingkaran kepala yang normal saat lahir
- B. Gejala yang timbul setelah periode perkembangan normal :
1. Perlambatan pertumbuhan kepala antara usia 5 dan 48 bulan
  2. Hilangnya ketrampilan menggunakan tangan yang bertujuan yang sebelumnya telah dicapai antara usia 5 dan 30 bulan dengan diikuti perkembangan gerakan tangan stereotipik
  3. Hilangnya pergaulan sosial (walaupun seringkali interaksi sosial muncul belakangan)
  4. Kurangnya koordinasi saat berjalan atau gerakan – gerakan tubuh
  5. Gangguan yang berat dalam menyatakan perasaan dan perkembangan bahasa yang baru dengan kemunduran yang berat dari psikomotor

---

Dikutip dari : Sadock BJ, Sadock VA. Pervasive Developmental Disorders. Dalam: Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. Edisi ke-10. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.h.1199-200.

**Tabel 2. Tahapan klinis dari sindrom Rett** <sup>8</sup>

---

**Tahap I. Awal timbulnya stagnasi**

Onset usia 5-18 bulan.

Kemajuan perkembangan tertunda tetapi tidak terlalu signifikan.

Keterlambatan postural dan hipotonia.

Seringkali didiagnosis secara retrospektif.

Durasi: minggu atau bulan.

**Tahap II. Kemunduran perkembangan yang terjadi secara cepat**

Onset usia 1-4 tahun, terjadi secara tiba – tiba.

Hilangnya keterampilan yang telah dicapai (menggunakan tangan, suara, komunikasi, bermain secara aktif)

Fungsi motorik kasar mungkin relatif dipertahankan.

Temperamen dapat berubah, dan kadang-kadang seperti tertekan.

Muncul gejala autistik muncul, termasuk stereotipik.

Kontak mata sering dipertahankan.

Keterlambatan perkembangan terjadi secara signifikan dan demensia tampak jelas.

Muncul pernafasan yang tidak teratur dan kejang.

Durasi: dari minggu hingga bulan, dapat mencapai satu tahun.

**Tahap III. Periode Pseudostationary**

Onset 2-10 tahun.

Terdapat beberapa pemulihan komunikasi.

Ambulasi dipertahankan, perlambatan secara perlahan dari saraf motorik. tangan apraksia / dispraksia yang menonjol.

sering muncul kejang.

Durasi: dari tahun hingga dekade

**Tahap IV Kemunduran Motorik Akhir**

Onset ini mulai saat ambulasi berhenti pada tahap III, sering pada usia remaja, tetapi dapat juga dimulai pada usia 5 tahun.

kecacatan fisik yang berat, kejang, distonia dan bradikinesia, distorsi distal

Ketergantungan penuh pada kursi roda.

Durasi: dekade

---

Dikutip dari : Clarke A. Rett syndrome. J Med Genet. 1996;33: 693-699.

**Neuropatologi dan Kimia Saraf**

Secara neuropatologi menunjukkan penurunan ukuran otak 66% sampai 88% dari ukuran normal, tanpa ada pengurangan jumlah neuron tetapi ditandai dengan pengurangan dari perpanjangan dan kelengkapan dari batang dendrit dari lapisan III dan V dari korteks, terutama pada area frontal.<sup>1,8</sup> Mutasi gen mencegah produksi protein yang secara normal ditemukan pada inti dari setiap neuron.<sup>1</sup> Disana juga terdapat hipopigmentasi dari substansia nigra, ditambah dengan pengurangan sejumlah granul melanin dari setiap neuron daripada pengurangan neuron itu sendiri.<sup>6,8</sup> Pada sumsum belakang menunjukkan perubahan spons pada saluran kortikospinal dengan pengurangan mielin dan beberapa gliosis; perubahan akson tidak menonjol; hanya ditemukan beberapa pengurangan dari sejumlah sel tanduk pada bagian anterior. Patologi dari otak kecil sangat menarik dimana otak kecil mengalami pengurangan ukuran, dan terdapat atrofi dari otak kecil, khususnya pada vermis dan sepanjang folia,

dimana onsetnya dimulai pada masa kanak – kanak dan setiap tahunnya menjadi progresif.<sup>8</sup>

Perubahan pada neurotransmitter dan metabolit ditemukan pada cairan serebrospinal pada anak perempuan dengan riwayat sindrom Rett.<sup>6,8</sup> Reseptor dopamin D<sub>2</sub> yang diteliti dengan *positron emission tomography* (PET) menunjukkan densitas reseptor dopamin yang rendah pada basal ganglia tanpa adanya pergantian transporter dopamin. Penelitian pada reseptor benzodiazepin yang diamati dengan *single – photon emission tomography* (SPECT) juga menunjukkan terjadinya penurunan pada pasien dengan sindrom rett.<sup>6</sup> Pada beberapa penelitian telah diidentifikasi bahwa gejala yang tidak normal ini tidak selalu konsisten dan tidak selalu ditemukan pada sindrom rett. Perubahan metabolit neurotransmitter seperti beta – endorfin, gangliosida tertentu pada cairan serebrospinal merupakan reflek perubahan sekunder. Pada penelitian kimia saraf pada postmortem ditemukan adanya pengurangan dari aktifitas enzim kolin asetiltransferase pada area kortikal dan subkortikal, tetapi interpretasi ini masih belum jelas.<sup>8</sup>

### **Diagnosis Banding**

Beberapa anak dengan gangguan sindrom Rett mendapatkan diagnosis awal autistik karena adanya kemampuan yang tidak jelas dalam interaksi sosial pada kedua gangguan tersebut. Tetapi, kedua gangguan tersebut memiliki perbedaan. Pada sindrom Rett, anak menunjukkan perkembangan yang buruk pada lingkaran kepala dan pertumbuhan kesuluruhan. Pada gangguan autistik, penyimpangan perkembangan pada sebagian besar terjadi sejak awal. Pada sindrom Rett, gerakan tangan yang spesifik dan karakteristik selalu ditemukan. Pada gangguan autistik, berbagai manerisme tangan dapat terjadi atau tidak terjadi. Koordinasi yang buruk, ataksia, dan apraksia merupakan bagian dari gangguan sindrom Rett yang ditemukan, sedangkan pada anak dengan gangguan autistik memiliki fungsi motorik kasar yang tidak istimewa. Pada sindrom Rett, kemampuan verbal biasanya hilang sama sekali.<sup>4</sup> Pada gangguan autistik, pasien menggunakan bahasa yang menyimpang secara karakteristik. Pernafasan yang tidak teratur merupakan karakteristik pada sindrom Rett, dan kejang sering sekali ditemukan sejak awal. Pada gangguan autistik, tidak ada gangguan pernafasan yang ditemukan, dan kejang tidak berkembang pada sebagian besar pasien; jika kembang berkembang, kemungkinan lebih sering terjadi pada masa remaja dibandingkan pada masa anak – anak.<sup>4,6</sup>

Sindrom rett juga dapat dibedakan dengan gangguan disintegratif pada anak – anak dan sindrom asperger berdasarkan karakteristik jenis kelamin, onset, dan bentuk dari gangguannya. Sindrom rett didiagnosa hanya pada perempuan, dimana gangguan disintegratif pada anak – anak dan sindrom Asperger lebih sering terdapat pada anak laki – laki. Gejala pada sindrom Rett sering dimulai pada usia sekitar 5 bulan, sedangkan pada gangguan disintegratif pada anak – anak periode perkembangan yang normal secara tipikal lebih lama (paling sedikit sampai umur 2 tahun).<sup>8</sup>

### **Prognosis**

Prognosis dari sindrom Rett tidak diketahui. Beberapa pasien meninggal pada masa kanak – kanak awal disebabkan kekurangan nutrisi, komplikasi dari gangguan pernafasan, atau aritmia jantung. Tetapi banyak juga yang hidup sampai usia pertengahan dan beberapa pernah ditemukan hidup sampai umur 60 tahun.<sup>1,7</sup>

## **Pengobatan**

Pada kenyataannya, sekarang ini tidak ada pengobatan yang spesifik untuk menghentikan atau mengembalikan progresif dari penyakit ini, dan pengobatan terutama sekali hanya ditujukan untuk gejala simtomatik dan bersifat individu, dan berfokus untuk mengoptimalkan kemampuan masing – masing pasien. Suatu pendekatan multidisiplin dinamis merupakan paling efektif, dengan masukan dari ahli gizi, fisioterapi, terapi bicara, dan terapi musik. Perhatian perlu diberikan pada pasien dengan skoliosis (sering terlihat sekitar 87 persen pada pasien dengan umur 25 tahun), dan perkembangan dari kekakuan otot, dimana keduanya memberikan pengaruh utama terhadap pergerakan, dan perkembangan dari strategi komunikasi efektif pada individu yang memiliki kelainan yang berat.<sup>10,11</sup>

Pendekatan farmakologi untuk pengobatan sindrom rett termasuk melatonin untuk gangguan tidur, beberapa agen untuk mengontrol gangguan pernafasan, kejang, pergerakan stereotipik, dan L-carnitin untuk kualitas pasien yang lebih baik.<sup>10,11</sup> Kejang yang muncul sering berhasil dikontrol dengan pemberian karbamazepin, valproat, dan lamotrigin.<sup>1</sup> Pasien sindrom rett mempunyai risiko yang mengancam kehidupan seperti aritmia yang diikuti perpanjangan dari interval QT, sehingga pencegahan dari sejumlah obat yang berlebihan sangat disarankan, seperti agen prokinetik (contohnya cisapride), antipsikotik (contohnya thioridazine), antidepresan trisiklik (contohnya imipramin), anti aritmia (contohnya quinidine, sotalol, dan amiodaron), anastesi agen (contohnya thiopental dan suksinilkolin), dan antibiotik (contohnya eritromisin dan ketokonazol).<sup>10,11</sup>

Gangguan makan merupakan masalah yang sering terjadi pada sindrom rett. Beberapa faktor yang berkontribusi hal ini seperti kurangnya asupan kalori akibat kesulitan dalam menelan dan pola mengunyah yang belum matang, dan energi yang dikeluarkan tidak seimbang dengan kalori yang digunakan untuk menopang aktivitas motorik dan pertumbuhan. Meskipun selera makan tetap ada, anak – anak perempuan dengan sindrom rett mempunyai berat badan yang rendah. *Gastrostomy tube* dapat digunakan sebagai suatu cara alternatif untuk pemberian nutrisi. Gastro-oesophageal reflux dapat diatasi dengan pemberian agen anti – reflux, dan posisi saat makan.<sup>11</sup> Tingkah laku yang mencederai diri sendiri seperti memukul mulut dan wajah, menarik rambut, menggigit jari dan tangan, juga sering terjadi khususnya ketika pasien dalam keadaan agitasi. Individu dengan sindrom rett, kurang bahkan tidak dapat mengontrol gejala ini, dan usaha untuk menghentikan mereka dengan metode tingkah laku kuranglah efektif. Tingkah laku agresif yang terjadi secara langsung juga merupakan suatu masalah dan sering dikontrol dengan pemberian risperidon.<sup>1</sup>

Skoliosis sering ditemukan sekitar 65% pada anak perempuan dengan sindrom rett. Beberapa diantaranya memerlukan alat bantu, dan yang lainnya memerlukan intervensi pembedahan. Peningkatan tonus pada tendon achilles merupakan tanda awal terjadinya kekakuan, biasanya diikuti dengan berjalan

dengan jempol kaki (*toe walking*). Hal ini penting untuk mempertahankan ambulasi, dan pada pergelangan kedua kaki diperlukan untuk mencegah terjadinya kelainan pada kaki (*foot deformities*), dan mempertahankan kaki yang sejajar. Fisioterapi juga diperlukan agar tendon achilles tetap meregang.<sup>11</sup>

### **Kesimpulan**

Sindrom Rett adalah suatu gangguan perkembangan berupa kemunduran dan perlamabatan perkembangan otak pada tahun pertama kehidupan dimana perkembangan sebelumnya relatif normal, dan hal ini sering terjadi pada anak perempuan. Gejala yang khas adalah, gerakan tangan seperti memeras sesuatu yang stereotipik, hiperventilasi, kejang, serta hilangnya kemampuan untuk gerakan tangan yang bertujuan. Penyebab yang pasti dari sindrom Rett belum diketahui, dan diagnosis dari sindrom Rett dibuat berdasarkan gejala medis, pemeriksaan neurologis, dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan darah dengan mengidentifikasi mutasi pada gen MECP2. Pengobatan pada sindrom Rett tidak spesifik, hanya ditujukan untuk mengobati gejala simtomatik. Pendekatan farmakologi dan fisioterapi sangat diperlukan pada sindrom Rett untuk mengatasi gejala klinis yang mungkin timbul.

### **Daftar Pustaka**

1. Friedlander AH, Yagiela JA, Paterno VI, Mahler ME. The pathophysiology, medical management and dental implications of fragile x, rett, and prader – wili syndromes. *Cda.journal*. 2003;31(9): 693-702.
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia direktorat jenderal pelayanan medik. Pedoman penggolongan dan diagnosis gangguan jiwa di Indonesia III. Edisi III, cetakan I. Jakarta;1993.h.331-2
3. Volkmar FR, Kun A, Schultz RT, State MW. Pervasive developmental disorders. Dalam: Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Edisi ke-9, vol.III. Philadelphia: Lippincot williams & wilkins; 2009.h.3552 – 3.
4. Sadock BJ, Sadock VA. Pervasive Developmental Disorders. Dalam: Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. Edisi ke-10. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.h.1199-200.
5. Macini J. Diunduh dari: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-rett.pdf>. Diakses tanggal 20 Juli 2011.
6. Villemagne PM, Naidu S, Villemagne VL, Yaster M, Wagner HN, Harris JC, et al. Brain glucose metabolism in rett syndrome. *Pediatr Neurol*. 2002;27:117-22.
7. Lai EM, Wei SH. A chinese girl with rett syndrome. *Hong Kong Dental Journal*. 2006;3(1): 48-51.
8. Clarke A. Rett syndrome. *J Med Genet*. 1996;33: 693-9.
9. American Psychiatric Association. Text revision. Fourth edition. Diagnostic and statistical manual disorders. Washington DC, 2000.h.76-7.
10. Williamson SL, Christodoulou J. Rett syndrome : new clinical and molecular insights. *European journal of Human Genetics*. 2006;14: 896-903.
11. Weaving LS, Ellaway CJ, Gecz J, Christodoulou J. Rett syndrome: clinical interview and genetic update. *J Med Genet*. 2005;42: 1-7.

