

# SÍNDROME DE RETT

## Estudo retrospectivo e prospectivo de 28 pacientes

*Isac Bruck<sup>1</sup>, Sérgio A. Antoniuk<sup>1</sup>, Silvia M.S. Halick<sup>2</sup>, Adriane Spessatto<sup>2</sup>,  
Lais R. Bruyn<sup>2</sup>, Marcelo Rodrigues<sup>2</sup>, Júlio Koneski<sup>2</sup>, Daniela Facchim<sup>3</sup>*

**RESUMO** - No período entre Novembro 1982 e Maio 1999, 28 crianças com Síndrome de Rett foram seguidas por um período médio de 6 anos e 2 meses. O início da regressão do desenvolvimento psicomotor ocorreu entre 5 e 20 meses. Os 19 casos de síndrome de Rett típica apresentavam períodos pré e perinatal normais, evoluíram com perda das habilidades previamente adquiridas, retardo psicomotor e estereotípias de mãos; 16 tinham desaceleração do crescimento craniano e 12 tinham marcha anormal. Nove pacientes foram casos atípicos: 2 formas frustradas, 2 congênitas, 3 com crises precoces, 1 com fala preservada e 1 sendo do sexo masculino. A epilepsia esteve presente em 21 pacientes com crises predominantemente parciais e a droga de escolha foi a carbamazepina (15 pacientes). Na avaliação inicial a maioria dos pacientes estava distribuída em estágios II e III da síndrome e evolutivamente passaram aos estágios III e IV, sendo que 3 faleceram.

**PALAVRAS-CHAVE:** síndrome de Rett típica, síndrome de Rett atípica, epilepsia, autismo, distúrbios do desenvolvimento, estereotípias das mãos.

### **Rett syndrome: retrospective and prospective study of 28 patients**

**ABSTRACT** - From November 1982 to May 1999, 28 children with Rett syndrome were followed-up for a medium period of 6 years and 2 months. Regression of developmental milestones started at the age between 5 and 20 months. Nineteen cases of typical Rett syndrome had uneventful pre and perinatal periods, loss of previously acquired purposeful hand skills, mental and motor regression and developed hand stereotypies; sixteen had head growth deceleration and 12 gait apraxia. Nine patients were atypical cases, 2 formes frustrées, 2 congenital, 3 with early seizure onset, 1 preserved speech and 1 male. Epilepsy was present in 21 patients, predominantly partial seizures and the drug of choice was carbamazepine (15 patients). In the initial evaluation most patients were distributed on Stages II and III and on follow-up on Stages III and IV. Three children died.

**KEY WORDS:** typical Rett syndrome, atypical Rett syndrome, epilepsy, autism, milestone disturbances, hand stereotypies.

A síndrome de Rett (SR) foi descrita pela primeira vez por Andreas Rett em 1966, a partir da observação de 22 meninas que apresentavam uma desordem neurológica progressiva, com atraso do desenvolvimento psicomotor (DPM), ataxia, estereotípias das mãos e convulsões<sup>1</sup>. Em 1983, Hagberg et al<sup>2</sup> descreveram a síndrome em 33 meninas suecas, portuguesas e francesas. Na 2<sup>a</sup>. Conferência Internacional de Síndrome de Rett, em 1984, foi elaborada a classificação diagnóstica, sendo esta redefinida em 1988<sup>3</sup> e aceita até os dias atuais. A primeira publicação brasileira foi realizada por Rosemberg et al<sup>4</sup> em 1987 com a descrição de 5 casos. Em 1990, o Serviço de

Neuropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) publicou 7 casos<sup>5</sup>.

A desordem do neurodesenvolvimento ocorre em crianças previamente normais, com início rápido de perda das capacidades cognitivas e motoras previamente adquiridas seguida por uma fase em que o quadro clínico se mantém estável por muitos anos. A sobrevida em geral é longa e em algumas crianças há morte inesperada sem a possibilidade de detectar uma causa aparente<sup>6,7</sup>. A incidência é de 1:10.000 a 1:15.000 meninas<sup>8,9</sup>, 2 a 3 vezes mais freqüente que a fenilcetonúria<sup>10</sup>. É a segunda causa mais freqüente de deficiência mental (DM) em meninas<sup>11</sup>.

---

Centro de Neurologia Pediátrica (CENEP) do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba PR Brasil: <sup>1</sup>Professor assistente do Departamento de Pediatria - CENEP do HC da UFPR; <sup>2</sup>Médico residente da disciplina de Neurologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do HC da UFPR; <sup>3</sup>Mestranda Área de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas Universidade Estadual de Campinas, Campinas SP, Brasil.

Recebido 2 Agosto 2000, recebido na forma final 3 Janeiro 2001. Aceito 9 Janeiro 2001.

Dr. Isac Bruck - Rua Floriano Esserfeldt 81 - 80060-270 Curitiba PR - Brasil. Fone 41 264 9101.

O objetivo deste estudo é uma avaliação clínica, visando a classificação da SR, seus estágios clínicos e aspectos evolutivos.

## MÉTODO

Em um estudo retrospectivo e prospectivo, foram analisados 28 pacientes com SR atendidos no Serviço de Neuropediatria do HC-UFPR, no período de novembro de 1982 a maio de 1999, acompanhados por no mínimo 2 anos. Existem casos de SR típicos e atípicos. Nesta classificação existem alguns critérios necessários e também critérios suportivos<sup>3</sup> (Tabelas 1 e 2). As variantes da SR são: forma frustra, congênita, crises precoces, fala preservada e forma masculina<sup>10</sup>.

A SR encontra-se subdividida em 4 estágios<sup>11</sup>, quais sejam: início da regressão, seguido pelo período de regressão rápida, da fase pseudo-estacionária e finalmente deterioração motora tardia, subdividido em deambulantes prévias e não deambulantes.

Os critérios analisados foram:

1. classificação dos casos típicos ou atípicos de acordo com os critérios diagnósticos (Tabelas 1 e 2)<sup>3</sup>; 2. evolução clínica conforme os estágios clínicos<sup>11</sup>; 3. exames complementares como: tomografia computadorizada de crânio (TAC), cariótipo, eletroencefalograma (EEG), eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma e investigação laboratorial com dosagens de ácido láctico, amônia, transaminases, lipidograma, uréia, creatinina, glicemia e hemograma; 4. análise da evolução da epilepsia, considerando-se como controle total a ausência de crises, e melhora quando havia uma redução de no mínimo 50% do total de crises.

Tabela 1. Critérios diagnósticos de SR típico nos pacientes estudados (n=19).

Critérios necessários	n	%
Normal no período pré e perinatal	19	100
Desenvolvimento psicomotor prévio normal	19	100
Perímetro cefálico(PC) normal ao nascimento	6	31,5
Desaceleração do crescimento do PC	16	84,2
Perda das habilidades adquiridas	19	100
Aparecimento de retardo mental evidente	19	100
Estereotipias manuais	19	100
Anormalidades da marcha	12	63,1
Critérios suportivos	n	%
Disfunção respiratória	11	57,8
Distensão abdominal	7	36,8
Anormalidades ao EEG	17	89,4
Epilepsia	16	84,2
Espasticidade	13	68,4
Distúrbios vasomotores periféricos	18	94,7
Escoliose	17	89,4
Pés hipotróficos	18	94,7
Déficit pôndero-estatural	18	94,7

## RESULTADOS

O período de acompanhamento variou de 2 anos a 17 anos, com uma média de 6,2 anos. Vinte e sete pacientes (96,4%) eram do sexo feminino e um (3,6%) do sexo masculino. A idade média na primeira consulta foi de 6,7 anos (11 meses a 20 anos). A idade de início da regressão variou de 5 meses a 20 meses, com idade média de início de 11,4 meses.

Os casos típicos foram dezenove (68%) e este grupo incluiu um par de gêmeas univitelinas. Nove pacientes (32%) apresentavam variantes atípicas da SR, sendo que duas tinham formas frustras, duas congênitas, três crises precoces iniciando no primeiro ano de vida, uma com fala preservada e um era masculino.

A distribuição dos critérios necessários e suportivos nos casos típicos e atípicos estão apresentados respectivamente nas Tabelas 1 e 2. Algumas variáveis como perímetro cefálico ao nascimento e sua evolução não foram obtidas em todos os pacientes por falta dos dados nos prontuários.

Vinte e cinco pacientes (89%) tinham DPM previamente normal.

A epilepsia teve seu início com idade média de 3,4 anos, variando de 2 meses a 10 anos. Estava presente em 21 (75%) crianças, das quais 16 casos típicos e cinco atípicos. Duas (9,6%) tinham crises parciais, 11 (52,4%) crises parciais com generalização secundária e 8 (38%) crises generalizadas. Na evolução da epilepsia ocorreu controle total ou melhora de no mínimo 50% das crises e o tratamento de escolha foi a carbamazepina (15/21 pacientes).

Tabela 2. Critérios diagnósticos de SR atípico nos pacientes estudados (n=9).

Critérios necessários	n	%
Perda das habilidades adquiridas	9	100
Estereotipias manuais	9	100
Desaceleração do crescimento do PC	9	100
Perfil da síndrome de Rett	6	66,6
Critérios suportivos	n	%
Disfunção respiratória	4	44,4
Distensão abdominal	2	22,2
Bruxismo	4	44,4
Dispraxia de marcha	7	77,7
Escoliose	8	88,8
Pés hipotróficos	8	88,8
Anormalidades ao EEG	8	88,8
Risos e gritos	4	44,4
Epilepsia	5	55,5

Sete crianças (27%) apresentavam distúrbios do sono (DS), em seis delas do tipo risos e gritos e uma com fala preservada apresentava sonilóquio.

Escoliose estava presente em 17 (89,4%) dos casos típicos e 8 (88,8%) dos casos atípicos.

Os seguintes exames complementares foram normais: cariótipo, eletrocardiograma, ecocardiograma e investigação laboratorial (ácido láctico, amônia, transaminases, lipidograma, uréia, creatinina, glicemia e hemograma). Dos vinte e cinco pacientes que realizaram TAC, o exame foi normal em 21 e em 4 evidenciava atrofia cerebral.

Eletroencefalograma (EEG) foi realizado em 26 pacientes. Dezesete (65,4%) tinham atividade focal (9 (52,9%) em área rolândica), 7 (41,1%) multifocal e um (6%) generalizada. Sete (26,9%) apresentavam atividade lenta e dois (7,7%) tinham EEG normal.

Na nossa série ocorreram três óbitos, dois casos típicos com idades de dez e onze anos e um atípico com doze anos e oito meses. Em dois o óbito ocorreu na vigência de broncopneumonia e no outro ocorreu em circunstância desconhecida.

## DISCUSSÃO

Houve demora para estas crianças chegarem a uma primeira avaliação neurológica, mostrando a dificuldade existente em fazer o diagnóstico de SR, nos estágios precoces da entidade. Isto também foi observado por Rosemberg et al<sup>3</sup> em 1987, quando descreveram 5 casos em que somente um tinha seguimento desde o estágio I, 3 encontravam-se no estágio III e uma no estágio IV.

Existe um grande número de casos em nosso meio, coincidindo com a alta incidência relatada por Hagberg<sup>8</sup>, com um predomínio dos casos típicos como também foi relatado por Hagberg<sup>8</sup>. Os casos típicos preencheram 100% dos critérios obrigatórios<sup>4</sup> expostos na Tabela 1, porém ressaltamos que desaceleração do crescimento craniano foi encontrada em todos os pacientes que apresentavam o dado de perímetro cefálico (pc) ao nascimento e evolução deste em prontuário (16/19pacientes). Apenas 63,1% apresentavam marcha anormal porque alguns nunca chegam a deambular. Houve no grupo típico um par de gêmeas univitelinas, fato já descrito por Iyama<sup>12</sup>. Nesta série, houve um paciente do sexo masculino coincidindo com a citação de Clarke<sup>13</sup> e Jan et al<sup>14</sup>, 2 formas frustras, 2 congênitas, 3 com crises precoces e uma com fala preservada, estas variantes já relatadas por Hagberg e Skjeldal<sup>15</sup>.

A epilepsia se iniciou numa idade média de 3,4 anos e estava presente em 75% dos pacientes, com predomínio dos casos típicos conforme relatado na literatura<sup>16</sup>. Evolutivamente existiu melhora de no mínimo 50% das crises numa idade média de 7,6 anos ou controle total das crises com idade média de 11,3 anos, conforme relatado por Iyama<sup>12</sup> em 1993. A carbamazepina foi a droga de escolha (15/21 pacientes) também de acordo com a literatura<sup>5,17</sup>.

O EEG em 65,4% dos casos apresentava atividade irritativa com predomínio em área rolândica como no estudo realizado por Hagne et al<sup>18</sup>.

Nossos pacientes encontravam-se inicialmente distribuídos em sua maioria nos estágios II e III, e numa avaliação posterior distribuídos entre os estágios III e IV, alguns deixando de deambular e outros se definindo como não deambulantes.

Em nossa série, sete pacientes apresentavam distúrbios do sono, sendo seis do tipo risos e gritos e um com sonilóquio, bem menos do que foi observado por Naidu et al<sup>19</sup>, provavelmente porque nosso estudo baseou-se apenas em informações dos familiares e no estudo citado os distúrbios do sono foram analisados em associação com polissonografia<sup>12</sup>.

Escoliose é o problema ortopédico mais comum encontrado na síndrome de Rett, a incidência citada pela literatura<sup>20</sup> é de 36 a 100% e, em nosso estudo foi observado em torno de 80% dos pacientes sejam eles típicos ou atípicos. O tratamento ortopédico pode alterar sua história natural e, consiste na correção cirúrgica quando o ângulo de curvatura excede 40-45°.

Entre os exames realizados, as únicas alterações presentes foram quatro TAC com atrofia cerebral como já relatado por Hagberg<sup>4</sup>.

Muitos estudos têm sido desenvolvidos para investigar a etiologia da SR, sendo vários deles voltados para a etiologia genética, embasados em 3 hipóteses principais<sup>21</sup>: - Mutação ligada ao "X", onde o cromossomo X alterado poderia ser de origem paterna ou materna; - Mutação no zigoto, neste caso os genitores não apresentariam qualquer alteração cromossômica; - Inativação completa do Cromossomo "X", o que explicaria o fato das mães de meninas com SR serem assintomáticas.

Através da análise do DNA de famílias com mais de um caso de SR foi detectada em alguns casos alteração na região Xq28 do cromossomo X<sup>22</sup> e mais recentemente descoberta a mutação no gen responsável Methyl-CpG protein2 (MECP2)<sup>23</sup>. A evidência

de etiologia genética também se dá pela ocorrência de relatos de 8 pares de gêmeos monozigóticos<sup>24</sup>, com 3 deles diferindo na sua evolução, e 11 pares de gêmeos dizigóticos discordantes e afetando somente os femininos. Tang et al<sup>25</sup> realizaram estudo genético em 15 crianças com SR e 14 mães de crianças com SR, no qual observaram que havia uma mutação mitocondrial na região 2650-3000 em 13 das 15 crianças com SR e em 11 das 14 mães, e na posição 2835 em 7 das 15 crianças com SR e 6 das 14 mães.

Estudos anátomo-patológicos demonstram redução de peso e volume cerebrais<sup>26</sup>, diminuição de pigmentação na substância negra<sup>27</sup> e diminuição da arborização dendrítica<sup>28</sup>.

Na SR não existe nenhum marcador específico para o diagnóstico. Portanto, o tratamento é inespecífico<sup>8</sup>, visando melhor qualidade de vida para estas pacientes, voltado para aspectos como nutrição, controle da epilepsia e escoliose.

É importante o investimento em pesquisa, tanto que deverá ser realizada a análise do DNA dos pacientes e seus familiares na unidade de genética da Universidade de Campinas para tentar elucidar aspectos de etiologia e tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Wielawski I. Rett syndrome: A medical odyssey. *Providence J Bull* 1986; Dec 7.
2. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, et al. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's Syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983;14:471-479.
3. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:425-428.
4. Rosemberg S, Arita F, Campos C, et al. Síndrome de Rett: análise dos primeiros 5 casos diagnosticados no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1987;45:143.
5. Bruck I, Antoniuk S A, De Paola D, Araki T Y, Flenik L.T. Síndrome de Rett: relato de 7 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1990;48:489-492.
6. Holm V. Rett's syndrome: a progressive developmental disability in girls. *Dev Behav Pediatr* 1985;6:32-36.
7. Al-Mateen M, Philipart M, Shields D. Rett syndrome: a commonly overlooked progressive encephalopathy in girls. *Am J Dis Child* 1986;140:761-765.
8. Hagberg B. Rett syndrome: clinical peculiarities and biological mysteries. *Acta Paediatr* 1995;84:971-976.
9. Kerr A, Stephenson JBP. Rett's syndrome in the west of Scotland. *BMJ* 1985;291:579-582.
10. Hagberg B. Rett syndrome: Swedish approach to analysis of prevalence and cause. *Brain Dev* 1985;7:277-280.
11. Jan MMS, Dooley JM, Gordon KE. Male Rett syndrome variant: application of diagnostic criteria. *Pediatr Neurol* 1999;20:238-240.
12. Iyama CM. In *Advances in pediatrics Rett syndrome*. St Louis, MO: Mosby Year Book, 1993;217-245.
13. Clarke A. Rett syndrome. *J Med Genet* 1996;33:693-699.
14. Jan MMS, Dooley JM, Gordon KE. Male Rett syndrome variant: application of diagnostic criteria. *Pediatr Neurol* 1999;20:238-240.
15. Hagberg BA, Skjeldal OH. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol* 1994;11:5-11.
16. Swaiman KF, Dyken RD. Rett syndrome. In Swaiman KF, Ashwal S, (eds) *Pediatric Neurology, Principles & Practice*. 3Ed. St Louis: Mosby Inc, 1999;2:836-839.
17. Budden S. Rett syndrome: habilitation and management reviewed. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997;suppl 1:103-107.
18. Hagne I, Witt-Engerstrom I, Hagberg B. EEG development in Rett syndrome: a study of 30 cases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;72:1-6.
19. Naidu S, Murphy M, Moser H, et al. Rett syndrome: natural history in 70 cases. *Am J Med Genet* 1986;24:61-72.
20. Huang TJ, Lubicky JP, Hammerberg KW. Scoliosis in Rett syndrome. *Orthop Rev* 1994;23:931-937.
21. Zoghbi H Y, Percy A K, Schultz R J, Fill C. Patterns of X chromosome inactivation in the Rett syndrome. *Brain Dev* 1990;12:131-135.
22. Sirianni N, Naidu S, Pereira JL, Pillotto RF, Hoffman EP. Rett Syndrome. confirmation of x-linked dominant inheritance, and localization of the gene to Xq28. *Am J Hum Genet* 1998;63:1552-1558.
23. Wan M, Lee SSJ, Zhang X, et al. Rett Syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG Hotspots. *Am J Hum Genet* 1999;65:1520-1529.
24. Bruck I, Philippart M, Giraldo D, Antoniuk S. Difference in early development of presumed monozygotic twins with Rett syndrome. *Am J Med Genet* 1991;39:415-417.
25. Tang J, Qi Y, Bao XH, Wu XR. Mutational analysis of mitochondrial DNA of children with Rett syndrome. *Pediatr Neurol* 1997;17:327-330.
26. Reiss AL, Faruque F, Naidu S, et al. Neuroanatomy of Rett syndrome: a volumetric imaging study. *Ann Neurol* 1993;34:227-234.
27. Kitt CA, Wilcox BJ. Preliminary evidence for neurodegenerative changes in the substantia nigra of Rett syndrome. *Neuropediatrics* 1995;26:114-118.
28. Armstrong D, Dunn JK, Antalffy B, Trivedi R. Selective dendritic alterations in the cortex of Rett syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:195-201.